

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Evolución del patrón lipídico y lipoproteico en el curso del
embarazo normal : estudio comparativo con el caracter
lipídico femenino con especial referencia a la fase de la
premenarquia y menarquia**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Luis Valdivieso Varela

Madrid, 2015

R. 531. 833

DE 678.21
V21 VAL

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Ciudad Sanitaria de la G.B. 19 de Octubre

BIBLIOTECA UCM



5300212804

TESIS DOCTORAL

EVOLUCION DEL PATRON LIPIDICO Y LIPOPROTEICO EN
EN EL CURSO DEL EMBARAZO NORMAL.-

ESTUDIO COMPARATIVO CON EL CARACTER LIPIDICO FE
MENINO CON ESPECIAL REFERENCIA A LA FASE DE LA
PREMENARQUIA Y MENARQUIA.-



por LUIS VALDIVIESO VARELA

CATEDRATICO, PROFESOR SHULLER PEREZ

Madrid, 1.

C A P I T U L O I

Apuntes sobre bioquímica general de los lípidos

I - Introducción

II - Clasificación de los lípidos

III - Lípidos plasmáticos

IV - Metabolismo de los lípidos plasmáticos

V - Fase plasmática de los lípidos

VI - Regulación del metabolismo lipídico

I - INTRODUCCION.-



Desde el punto de vista conceptual, el término lípido ha sufrido diferentes modificaciones en los aspectos que lo definen. Podría estimarse que los lípidos son sustancias orgánicas que poseen C, H, O, N y ocasionalmente S y P, y que se agrupan por presentar las siguientes propiedades comunes: a) Insolubilidad en agua. b) Solubilidad en los llamados disolventes de las grasas como pueden ser éter, benceno, cloroformo, tetracloruro de carbono, etc. De esta forma, sustancias como carotenoides y tripterpenos estarían incluidas en el grupo. Posteriormente se ha dado menos énfasis a las características de solubilidad y las definiciones actuales están basadas en que las Moléculas de los lípidos son derivados reales o potenciales de los ácidos grasos y sustancias relacionadas (1). Esta definición por tanto excluye al colesterol y a otros esteroides pero no a sus ésteres.

A 20° son sustancias sólidas o líquidas, llamándose respectivamente, grasas o aceites. Constituyen por su alto contenido energético, parte importante de la dieta habitual, son vehículo de vitaminas y aportan ácidos grasos esenciales o fundamentales. En los animales de sangre caliente forman sustancias de reserva acumulándose en el pánículo adiposo, más bien órgano de depósito activo con notables funciones reguladoras para contribuir a los constan

tes requerimientos energéticos (2, 3 y 4). Por último, al
gunos lípidos complejos forman parte de complicadas estruc-
turas celulares, y ligados a las proteínas integran las -
membranas de la célula y de las organelas intracelulares.

II - CLASIFICACION DE LOS LIPIDOS.-

Siguiendo a Bloor (1.943) (Citado por 5,6) podemos -
clasificar los lípidos en: simples, compuestos y derivados
de los lípidos.

Lípidos simples serían aquellos ésteres de ácidos grasos con diferentes alcoholes. Si el alcohol es la glicerina se habla de grasa y si es distinto de la glicerina de -
ceras.

Lípidos simples:

1º - Glicéridos. .

2º - Colesterol y sus ésteres.

3º - Ácidos biliares.

Los lípidos compuestos o complejos son aquellos que -
tienen otros grupos químicos además del éster de ácido graso y se incluirían dentro de este grupo:

1º - Glicerofosfolípidos.

2º - Esfingolípidos.

Finalmente, los derivados de los lípidos serían aquellos que provienen de los anteriores habitualmente por hidrólisis, e incluyen:

1º - Ácidos grasos.

2º - Alcoholes: Glicerina y Colesterol.

Atendiendo a la importancia clínica, nos parece más adecuado entresacar de la clasificación anterior aquellos compuestos de mayor relevancia tanto por las repercusiones fisiológicas como patológicas, y aunque trataremos de resaltar las interconexiones entre las diferentes fracciones lipídicas, hablaremos de ácidos grasos libres, glicéridos, - colesterol y sus esteres, fosfolípidos y eterolípidos, que son las fracciones más trascendentes y abundantes de los lípidos plasmáticos.

III - LIPIDOS PLASMATICOS.--

Los ácidos grasos son las unidades básicas de las moléculas lipídicas y los que determinan las propiedades de dichas moléculas. Constan habitualmente de un número par de átomos de carbono y el grupo ácido o carboxílico. La mayoría de ellos son de cadena lineal, siendo la cadena saturada o insaturada según no contenga o contenga uno o más enlaces dobles. Se consideran ácidos grasos de cadena corta aquellos que tienen de 4 a 12 átomos de carbono y de cadena larga los que tienen más de 12 átomos de carbono. Los ácidos grasos insaturados son indispensables para algunos animales que no pueden realizar su síntesis rápidamente, por lo que se califican de esenciales, como sucede con el linoleico, linolénico y araquidónico, debiendo realizar su ingreso en el organismo desde el exterior.

Además de los ácidos grasos de cadena lineal y de número par de átomos de carbono, en la naturaleza existen ácidos grasos de cadena ramificada o ciclada y con otras funciones adicionales, y también ácidos grasos con número impar de átomos de carbono, aunque en cantidad muy baja. Y si al principio hemos dicho que los ácidos grasos son constituyentes de las moléculas lipídicas de los organismos vivos, también se encuentran en forma libre, aunque en pequeñas cantidades. Durante algún tiempo se consideró

que los ácidos grasos así detectados se originaban en las operaciones degradativas para su aislamiento. Sin embargo, se ha demostrado que pequeñas cantidades de ácidos grasos libres son constituyentes habituales de la reserva lipídica de los tejidos. Los ácidos grasos insaturados se encuentran en alta proporción en los aceites vegetales y en los aceites de pescado, mientras que los ácidos grasos saturados existen fundamentalmente en las grasas de origen animal.

Los glicéridos son esteres de la glicerina. El grado de esterificación es variable tanto en cantidad como en calidad, dando origen a diferentes compuestos. Los monoglicéridos resultan de la esterificación de la glicerina en una de sus funciones alcoholícas por un ácido graso y constituyen la forma de absorción de la mayor parte de los lípidos alimenticios. Los diglicéridos están constituidos por una molécula de glicerina esterificada en dos de sus funciones alcoholícas por dos ácidos grasos iguales o diferentes. Los triglicéridos están constituidos por una molécula de glicerina esterificada en sus tres funciones alcoholícas por ácidos grasos. Cuando estos ácidos grasos son los mismos en las tres funciones se habla de triglicéridos simples, y si los ácidos grasos son diferentes se habla de triglicéridos mixtos, que de acuerdo con su estructura y colocación pueden dar compuestos simétricos o asimétricos.

Los glicéridos constituyen alrededor del 90% de los lípidos del tejido adiposo de los mamíferos, el 30% de los lípidos del plasma y menos del 10% de los lípidos de los hematies (1). Los triglicéridos son los que se encuentran en mayor proporción, pero también se han aislado diglicéridos y monoglicéridos en diferentes tejidos. Hay que señalar que pueden existir dos diglicéridos isómeros y otros dos monoglicéridos también isómeros, pudiendo además existir gran número de estructuras diferentes dependiendo de la posición ocupada por los ácidos grasos. Los ácidos grasos presentes en los triglicéridos naturales varían considerablemente dependiendo del tipo de animal o planta en que se encuentren, pudiendo señalarse las siguientes generalidades: Las grasas almacenadas en los animales de montaña contienen ácidos grasos de 18 átomos de carbono en un 70% del total. Los animales acuáticos contienen un bajo porcentaje de saturados y un alto porcentaje de insaturados de 20 y 22 átomos de carbono. Los ácidos palmítico y oleico son los principales componentes de la grasa de la leche, existiendo también en la misma una baja proporción de saturados de cadena corta. Los glicéridos de las semillas contienen ácidos palmítico, oleico linoleico y/o linolénico, siendo característico que dentro de una misma familia de plantas el contenido de ácidos grasos sea similar (1). En cuanto a la grasa de los depósitos adiposos humanos poseen los siguientes ácidos grasos: palmítico 25 %, esteárico

6 %, palmitoleico 7 %, oleico 5 %, linoleico y linolénico 8 %, ácidos grasos esenciales otros 2 % (7); y Michalech (8) mediante cromatografía en Silicagel impregnado con - aceite de parafina aisla los siguientes triglicéridos del suero: trioleína, linoleodioleína, oleodilinoeína, trilinoeína y un triglicérido no identificado.

El colesterol es un derivado del ciclopentano fenantreno designado como hidroxí-5,6-colestano. Junto con la glicerina constituye el otro alcohol de importancia en la dinámica de los ácidos grasos. Este alcohol puede encontrarse en forma libre o bien estar esterificado. Se considera libre cuando el grupo alcohólico de C-3 está libre y esterificado cuando dicho grupo lo está con diferentes ácidos y en este caso forman compuestos, denominados dienoicos cuando están doble saturado, formando linoleato, monoenoicos o monosaturado, fundamentalmente oleato, palmitatos, estearatos, etc.. Estos ésteres de colesterol son de especial - - trascendencia debido a su estrecha relación con el proceso arteriosclerótico.

En los mamíferos existen tres lugares principales donde se localizan los ésteres de colesterol: glándulas suprarrenales, el hígado y el plasma. En las suprarrenales los ésteres constituyen el 90 % del total de lípidos existentes. En el plasma son del 65 al 70 % del colesterol total.

La cantidad de colesterol hepatico tanto libre como esterificado depende de diferentes factores como capacidad de captacion hepatica de esteres de colesterol procedente de los quimilomicrones y otras lipoproteina, de la sistesis local o hepatica y de la hidrolisis de sus esteres.

Los fosfolipidos son complejos que contienen fosforo, pudiendo estar soportados estos complejos fosfolipidos o fosfatidos por un esqueleto de glicerina (fosfogliceridos) o de esfingosina (esfingolipidos). Son compuestos con importantes funciones estructurales y dinamicas como son su intervencion en la formacion de las membranas celulares, nucleares y de organelas, su participacion en la permeabilizacion de las membranas, transporte de otros lipidos, coagulacion de la sangre, utilizacion energetica, etc.. De los seis grupos de fosfolipidos conocidos, lecitina, cefalina, lipositoles, fosfatidilserina, plasmalogenos y esfingomielinas, todos salvo el ultimo son digliceridos fosforilados mas una base, siendo esta ultima especfica para cada fosfolipido. Las esfingomielinas contienen una esfingosina siempre unida a un acido graso de cadena larga formando una amida llamada ceramida. Se han demostrado 50 acidos grasos de cadena larga unidos a la esfingosina. Son acidos grasos no saturados o saturados y de 14 a 30 atomos de carbono. Las multiples combinaciones posibles entre los dife-

rentes ácidos grasos y los diferentes tipos de esfingosina son a menudo características para cada esfingolípido. Las esfingomilelinas por ejemplo, son ceramidas en las que el hidróxido terminal de la esfingosina está esterificada por un grupo fosforilcolina. Estos esfingolípidos son constituyentes importantes de diferentes tejidos, especialmente del sistema nervioso.

IV - METABOLISMO DE LOS LIPIDOS PLASMATICOS.-

El nivel de los lípidos plasmáticos es función de varios factores como son: origen o procedencia intestinal - ya sean realmente exógenos o de síntesis intestinal; origen y por tanto síntesis endógena; por último consumo o transformación de lípidos en los tejidos.

Digestión, absorción y síntesis intestinal.-

Los lípidos plasmáticos de origen intestinal proceden fundamentalmente de la alimentación, incorporándose parte de ellos después de un fenómeno de simple digestión y - absorción y otros teniendo previamente que sufrir una re-síntesis en la propia célula intestinal. Por tanto y hasta llegar al plasma, podemos considerar que existe una fase - digestiva, una fase absorptiva y celular y una fase intestinal plasmática o de transporte.

La digestión y absorción intestinal comprende la transformación de las grasas ingeridas en productos absorbibles. La mayor parte de las grasas ingeridas son triglicéridos y en menor proporción fosfolípidos y colesterol. Los triglicéridos están esterificados con ácido palmítico, estearico y también por oleico y linoleico. En el estómago prácticu

mente no existe digestión de los lípidos y la controvertida lipasa de origen gástrico descubierta por Schönheyder y Volqvartz en 1.946 no fue nunca demostrada por lo que es de suponer que los lípidos ingeridos pasan al duodeno sin sufrir ninguna modificación o al menos sin modificaciones llamativas.

En el duodeno tiene lugar la emulsión de las grasas - cuyos componentes más importantes son los triglicéridos, - los ácidos grasos y las sales biliares (9). La emulsión prepara las grasas para la hidrólisis que tiene lugar en dos fases, en la luz del intestino por la lipasa pancreática y en la célula de la mucosa por la lipasa intestinal (10) (11). El mecanismo y la secuencia del proceso preparativo y abortivo ha sido estudiado por diferentes autores (10) (11) - (12) (13) (14) (15). Esta emulsión es realizada por los ácidos biliares, por lo que se requiere un adecuado aporte de los mismos para que se cumpla correctamente dicha etapa. Una vez emulsionados, los triglicéridos son hidrolizados - por la lipasa pancrática, enzima bien estudiada y parificada por Desnuelle, que requiere la presencia de los ácidos biliares para ser activada, así como del ión calcio. La enzima demuestra una especial preferencia por realizar la hidrólisis en los ácidos grasos de las posiciones 1 y 3 por lo que actuaría sobre los mismos, dando origen en primer - término a la formación de un diglicerido y más tarde, al - separarse otro ácido graso, se formaría un 2-monoglicérido.

Este compuesto no es atacado por la lipasa (13) con facilidad, pero puesto que su enlace ester es de bajo nivel energético se transforma con rapidez en 1 ó 3-monoglicerido - con lo que el proceso hidrolítico continua hasta la total disgregación de los ácidos grasos de la glicerina. No obstante, como ya veremos más adelante, el proceso absorptivo puede afectar directamente a 2-monoglicéridos, así como a triglicéridos de cadena corta, que completarían su hidrólisis en las células de la mucosa intestinal.

Además de la lipasa de triglicéridos, en el páncreas se produce también una lecitinasa.A. que actúa sobre los fosfolípidos ingeridos y los transforman en lisolecitina absorbible y ácidos grasos. Tanto la lisolecitina como los ácidos grasos de los fosfolípidos son ofertados para integrar las micelas con los productos de hidrólisis de los triglicéridos.

El colesterol que se encuentra prácticamente en todos los alimentos en forma de colesterol libre, se absorbe en cantidad aproximada de 10 mg/k/día siendo el límite diario máximo de absorción de unos 2 gramos. Este colesterol absorbido procede de tres fuentes: la primera ya señalada, - la dieta, la segunda la bilis que lleva diariamente 1 a 2 gramos y la tercera depende de la secreción y descamación de las células del epitelio intestinal (16). Este colesterol del intestino se mezcla con las sales biliares y las -

grasas, y sufre la acción de la colesterolesterasa procedente de la secreción pancreática, sufriendo un proceso de hidrólisis antes de ser incorporado a las micelas (9).

Tenemos pues, que en la luz del intestino se ha formado 1 y 2-monoglicéridos, alguna cantidad importante de triglicéridos de cadena corta, lisolecitina, colesterol libre y ácidos grasos. No son absolutamente bien conocidas las condiciones o estado físico-químico de estos lípidos y alcoholes en la luz del intestino, aunque es posible que las fracciones lípidicas formen una solución micelar con las sales biliares (13) y por el hecho de ser las micelas liposolubles puedan penetrar en la fase lípidica de la membrana celular. Estas micelas integradas por monoglicéridos, lisolecitina y ácidos grasos tendrían un tamaño de 100 Å y serían fácilmente transportadas por las sales biliares al interior de las células de la mucosa. Los distintos esteroides son absorbidos en la medida en que son capaces de formar micelas después de la hidrólisis y el resto de glicerina que queda en la luz del intestino por ser fácilmente soluble en agua pasa rápidamente al interior de la célula. La mayor parte del proceso absorptivo tiene lugar en el duodeno y primeros 50-100 cm. de yeyuno, mientras que la absorción de sales biliares ocurre principalmente en el íleon.

Cumplida la absorción de los micelas y demás productos de digestión de las grasas, en el interior de las células - se completa el proceso que afecta fundamentalmente a la hidrólisis de los monoglicéridos y a los triglicéridos de cadena corta, misión que cumple la lipasa celular o monoclicérido-lipasa. Los ácidos grasos pueden pasar directamente al hígado a través de la vía porta, sobre todo los de menos de 12 átomos de carbono o bien una vez activados por una fosfoglicerocinasa y unidos a L-alfa-glicerofosfato contribuir en la resíntesis de triglicéridos, resíntesis en la que - también colaboran los fosfolípidos. El colesterol después - de ser absorbido se esterifica, y de esta forma pasa a la - circulación. Además del proceso absorptivo del colesterol, - éste puede ser sintetizado en la propia célula intestinal - con independencia de la cantidad ingerida pero con influencia negativa si el grado de secreción biliar es adecuado.

Las grasas que pasan a la linfa se aglomeran en gotitas o quilomicrones de 0,1 a 3,5 milimicras de diámetro cuya composición describiremos más adelante. Estos quilomicrones son reflejo solo remoto de las grasas ingeridas, porque ya hemos dicho que una parte importante de los ácidos grasos son directamente desviados a la circulación porta y por tanto, al hígado. Por otra parte la resíntesis de triglicéridos, colesterol y fosfolípidos con diferentes ácidos grasos proporciona compuestos diferentes a los ingeridos. El -

flujo linfático aumenta durante la absorción de grasa y la grasa absorbida puede aparecer en la linfa hasta trece horas después de que la grasa ha penetrado en el intestino.- Por supuesto que diferentes situaciones de alteración del flujo o calidad de secreción pancreática o biliar así como alteraciones locales de la mucosa pueden repercutir en la absorción intestinal de grasas y a la postre en los valores plasmáticos y tisulares.

V - FASE PLASMÁTICA DE LOS LÍPIDOS.-

Procedentes de la absorción intestinal o de la síntesis en diferentes tejidos, los lípidos plasmáticos, fundamentalmente colesterol, fosfolípidos, triglicéridos y ácidos grasos, debido a su carácter de insolubilidad acuosa no pueden caminar como tales por el plasma, sino que exigen un sistema de transporte que permita el paso a través de diferentes compartimentos orgánicos. En el plasma se consigue la solubilización por medio de la asociación con diferentes péptidos, dando lugar a macromoléculas que conocemos como lipoproteínas.

Los ácidos grasos libres se unen a la albúmina aunque en determinadas condiciones y en menor proporción también pueden ser transportados por otras fracciones proteicas y el resto de los lípidos van ligados a globulinas. Quiere esto decir que en condiciones normales en los animales y en el hombre, lo que encontraremos en el plasma serán lipoalbúminas y lipoglobulinas, pudiendo estimar que el aislamiento o determinación cuantitativa de cada fracción lipídica aunque de extraordinario valor práctico constituye un artificio técnico sin real traducción biológica.

Estos complejos lipoproteicos pueden ser definidos y caracterizados mediante diferentes técnicas no equivalentes

pero si complementarias, destacando según el procedimiento utilizado propiedades físicas o químicas peculiares. De entre los procedimientos existentes, como precipitación por anticuerpos, electroforesis de lipoproteínas, ultracentrifuga analítica y preparativa, cromatografía en capa fina, en columna o en fase gaseosa, las técnicas al alcance de los laboratorios modernos suelen ser, además de las determinaciones bioquímicas, la electroforesis de lipoproteínas y los diferentes procedimientos cromatográficos, puesto que pueden aportar datos en muchos casos exigibles por una rutina clínica de exploración bien desarrollada.

El estudio de lipoproteínas séricas mediante electroforesis cuenta con años de historia, pero solo desde el desarrollo de métodos sencillos y seguros sobre papel por Lees y Hatch en 1.963 (17) la técnica se ha generalizado y posteriormente ha servido para que en manos de Frederickson y colaboradores (18) se relanzara como estudio de rutina e incluso de clasificación de los diferentes trastornos lipídicos tanto de carácter genético como adquirido. (Fig. 1)

Las lipoproteínas no son entidades moleculares propiamente dichas. Están constituidas por una fracción proteina y una fracción lipídica además de un 3 a 5 % de hidratos de carbono. Según su estructura podemos admitir dos tipos básicos de lipoproteínas (19): lipoproteínas micelares y lipo--

proteínasseudomoleculares representando ambos tipos las - dos soluciones diferentes al problema del transporte de los lípidos en los medios acuosos. Las lipoproteínas micelares están representadas por los Quilomicrones, Beta lipoproteínas y Prebatalipoproteínas mientras que las lipoproteínasseudomoleculares son las alfalipoproteínas. Los ácidos grasos libres transportados por las albuminas forman un grupo independiente sin repercusión aparente desde el punto - de vista diagnóstico realizado por una determinación de - valor naturalmente estático, pero con muy importantes implicaciones metabólicas derivadas de su dinamismo.

Quilomicrones: se designan con este nombre las partículas de mayor tamaño de todas las familias de lipoproteínas pudiendo ser intuitas en el plasma almacenado y congelado y vistas con el microscopio de campo oscuro. Han sido definidos en base a su peso específico, valor en unidades de flotación en la ultracentrífuga analítica y tamaño de las partículas. Su densidad es inferior a $0,95 \text{ mg./cm}^3$, su valor Sf excede de 400 y el tamaño de las partículas oscila entre 75 y 1.000 micras. Cuando se realiza electroforesis de papel o en gel de agarosa permanecen en el origen, pero poseen movilidad de prebeta en bloques de almidón o en acetato de celulosa, (20) (21). Pero esta definición no puede - actualmente aceptarse puesto que las prebeta lipoproteínas

con carácter de lipoproteínas de muy baja densidad pueden tener tamaño, peso específico, carácter de emigración electrolítica y propiedades de flotación semejantes a los quilomicrones (22), y pueden igualmente ser de origen intestinal. Consideradas conjuntamente los "quilomicrones y las VLDL pueden constituir un espectro continuo de partículas" y en tanto que los quilomicrones son fundamentalmente de origen exógeno, las VLDL son de origen fundamentalmente endógeno pero existe sin duda superposición funcional entre ambas partículas. (Fig. 2)

Los quilomicrones son de aspecto esférico, su peso molecular varía de $1 \cdot 10^9$ a $1 \cdot 10^{10}$ y contienen de 80 a 95 % de triglicéridos, 2 a 10 % de colesterol, 3 a 5 % de fosfolípidos y 1 a 2 % de proteína (24) (25). De todas formas cuanto más pequeña es la partícula mayor es su contenido proporcional en proteína y menor en el contenido en triglicérido. Su estructura está formada por un núcleo integrado casi en su totalidad por triglicérido, encontrándose también en dicho núcleo una pequeña cantidad de colesterol esterificado, estando confinados a la membrana tanto la fracción proteica como los fosfolípidos.

En cuanto a las apoproteínas que integran la gema de los quilomicrones son las siguientes: (Fig. 3).

1º - Apoproteínas principales:

Apolipoproteína -ala

Apolipoproteína -glu

Apolipoproteína -ser

2º - Apoproteínas secundarias:

Probablemente Apoproteína Beta

Apolipoproteína -gln I

Apolipoproteína -gln II

La Prebetalipoproteína : asimilable a la lipoproteína de densidad muy baja, muestra gran variabilidad en su composición y al referirnos a los quilomicrones hemos mencionado las similitudes con los mismos en cuanto a peso específico, características de flotación y tamaño de las partículas. La similitud es aún más profunda desde el momento - que su metabolismo y degradación son similares, constituyendo sustratos para acción de sistemas fermentativos comunes. Están formadas por triglicéridos en un 55 %, fosfolípidos 20 %, colesterol 15 % del cual la tercera parte es - fracción esterificada, y un 10 % de proteína (26). Esta -

Fracción proteica ha sido identificada por diferentes procedimientos cromatográficos después de deslipidización completa (27) (28) (29) y consta de una fracción principal in distinguible inmunoquímicamente del componente proteico de las lipoproteínas de baja densidad y de otros componentes menores que reciben como hemos visto con anterioridad la denominación del aminoácido terminal de su cadena. Podemos resumir las fracciones de las lipoproteínas de muy baja densidad del modo siguiente:

1º - Apoproteínas principales:

Apoproteínas Beta

Apolipoproteínas -ala

Apolipoproteínas -glu

Apolipoproteínas -ser

2º - Apoproteínas secundarias:

Apolipoproteínas -gli I

Apolipoproteínas -gli II

Aunque de procedencia en gran parte distinta, tanto los quilomicrones como las pre-betalipoproteínas pueden estudiarse juntas, debido a las similitudes de composición, interconexiones, etc.. Ambas son sustratos para la actividad de la lipoproteinlipasa conjunto de actividades enzimáticas puestas en marcha por la administración de heparina "in vivo". Se ha demostrado que la L.P. Lipasa es un conjunto enzimático con actividad por un lado sobre los triglicéridos y también sobre los di y monoglicéridos. Incluso la lipasa con acción sobre los triglicéridos es posiblemente más de una enzima derivada de diferentes fuentes históricas. La inducción "in vivo" de la actividad de L.P.Lipasa afecta al desplazamiento de las fracciones proteicas desde las VLDL hasta las LDL y posteriormente hasta las HDL (26) (30) (31).

Los quilomicrones procedentes del intestino adquieren su gema proteica en el torrente circulatorio. Esta gema proteica es precisamente la que permite la actuación enzimática de la L.P.Lipasa y existen dos circunstancias en las que es posible apreciar un aumento de los niveles plasmáticos de quilomicrones y triglicéridos: uno la ausencia de apoproteína y otro es el defecto de la L.P.L. Los quilomicrones son captados por el hígado, tejido adiposo y muscular, así como por el S.R.E. después de sufrir la acción de la L.P.Lipasa por lo que se origina un aclara-

miento plasmático importante y una traslación de sus apoproteínas a otras lipoproteínas. Al parecer la L.C.A.T. - (lecitin-colesterol-acil-transferasa) también entraría en juego en esta fase, extrayendo del corpúsculo graso colesterol libre y lecitina (19). (Fig. 4 y 5)

La prebeta lipoproteína procede en su mayor parte del hígado donde se originan a partir de la hidrólisis de los triglicéridos, quilomicrones y ácidos grasos libres ofertados procedentes del tejido adiposo. Una pequeña parte se sintetiza en el intestino y en la aorta. Así como la composición de las partículas estudiadas anteriormente se veían influidas casi exclusivamente por la dieta, la composición y concentración de las prebetalipoproteínas guarda relación con numerosos parámetros metabólicos incluyendo niveles de ácidos grasos transportados desde el tejido adiposo al hígado y disponibilidad de glucosa e insulina. El exceso de ácidos grasos y de glucosa se convierte en triglicéridos de origen endógeno, que a su vez requiere mayor cantidad de prebetalipoproteína para su transporte. A su paso por la sangre la prebeta sufre la acción del complejo enzimático de la L.P.Lipasa degradándose hasta otras proteínas de mayor densidad y también puede enriquecerse en su contenido de ésteres de colesterol transferidos desde las Alfa lipoproteínas. Más adelante y al llegar a los tejidos periféricos, la prebeta es metabolizada por el músculo cardíaco, músculo esquelético y tejido adiposo por acción de

una lipasa de origen tisular.

Betalipoproteína: también conocida como lipoproteína de densidad baja y betalipoproteínas pesadas en oposición a las prebeta o ligeras, se sintetiza en gran parte en los ribosomas de las células hepáticas y en menor proporción en las células intestinales. Tienen una densidad de 1.006 a 1.063 g./cc. y un grado de flotación en la centrifuga analítica de c-20 Sf. Desde el punto de vista de su composición lipídica la betalipoproteína se compone de un 50 % de colesterol siendo por tanto el medio más importante para su transporte, un 24 % de fosfolípidos 5 % de triglicéridos y un 20 % de fracción proteica.

Esta fracción proteica consta de las siguientes apoproteínas:

1º - Apoproteínas principales:

Apoproteína Beta

2º - Apoproteínas secundarias:

Apolipoproteína -ala

Apolipoproteína -glu

Apolipoproteína -ser

de tal forma que la composición de la fracción proteica de beta y de prebeta son extraordinariamente similares. Esto hace que inmunoquímicamente las reacciones de las betalipoproteínas sean cruzadas con las prebetalipoproteína: el suero antibeta precipita las beta y las prebetalipoproteínas y no precipita las alfalipoproteínas. La relación también es patente cuando se estudia la prebeta marcada con I 125, apreciándose una transferencia de radiactividad desde la prebeta a la beta que al parecer es debida inicialmente a un recambio importante de las apo-glu y apo-ala (32). Por otro lado en la enfermedad congénita A-betalipoproteinemia no se encuentran ni proteínas prebeta ni quilomicrones, y en casos de hiperlipemia tipo I o hiperquilomicronemia hay una relación importante entre los niveles encontrados de L.P.Lipasa y la cantidad de lipoproteínas prebeta y beta (18).

En cuanto al destino ulterior de las beta lipoproteínas los conocimientos son escasos aunque al parecer existen dos "pool" de colesterol en el hombre: uno de ellos incluye hígado plasma, eritrocitos y bazo, y el otro el S.R.E.

Alfalipoproteína: se originan como las anteriores en los ribosomas de los hepatocitos, aunque también en menor

b) - METODICA ESTADISTICA.-

Considerando que la situación de embarazo es fisiológica, se procedió para los cálculos estadísticos de la misma forma que para los grupos de mujeres normales, aunque pensando que la elección de la distribución por trimestres podría proporcionar una gran dispersión de los resultados. - Por ello en principio procedimos al estudio de la media y de la desviación típica de cada trimestre por separado y a continuación, eliminando los valores por encima o por debajo de la media \pm dos desviaciones típicas () obtuvimos también una serie nueva que como en el caso anterior también se estudió para obtener una nueva media y una nueva desviación típica. Hicimos por último la depuración de los valores con los criterios de \pm una desviación típica, obteniendo la serie final con su nueva media y su nueva desviación típica.

Al concluir este trabajo descubrimos que ni el grado de depuración de las series era importante ni los valores finales diferían de manera patente con los de las series sin depurar, por lo que decidimos volver al punto de partida y trabajar con los grupos completos.

El estudio estadístico comprendió por tanto:

cia de alfa lipoproteína se asocia a defectos solo parciales de Beta lipoproteína y aumento de prebeta e incluso hiperquilomicronemia en ayunas.

En cuanto a la dinámica, se ha apreciado un activo intercambio de fracciones lipídicas entre las alfa y las demás lipoproteínas. Pueden aceptar lecitina y colesterol libre procedentes de las prebeta y de los quilomicrones que han sufrido la acción de la L.P.Lipasa y de la L.C.A.T.. Por otro lado, los esteroides de colesterol transportados por las Alfa pueden pasar de estas a las prebeta lipoproteínas.

Existen importantes interrelaciones entre las lipoproteínas y las membranas celulares demostradas por intercambio de colesterol entre lipoproteínas y membrana de los hematíes. También está demostrado el intercambio de fosfolípidos entre los eritrocitos y las lipoproteínas.

La relación entre el sexo y la concentración relativa de la Alfa y Beta lipoproteínas se traduce por una mayor cantidad de la primera en la mujer, mientras que la fracción Beta es más alta en el varón. La hiperestrogenemia suele asociarse a un aumento de la Alfa lipoproteína con frecuencia asociada a aumento de los niveles de colesterol - - (33).

Prealbúmina: cuando practicamos la electroforesis de lipoproteínas usando cellogel como soporte y veronal sódico como tampón existe una separación perfecta de una fracción, prealbúmina, que actúa como medio de transporte para los ácidos grasos libres. Estos ácidos grasos libres que porcentualmente representan una fracción insignificante del total de lípidos plasmáticos (10 a 20 mg. %) o bien 0,3 a 0,9 expresado en mEq/l.) sufren un constante intercambio metabólico que les confiere importancia singular.

La fuente principal de ácidos grasos libres es el tejido adiposo en donde se originan por hidrólisis de los triglicéridos. También se originan tras hidrólisis de los triglicéridos de la prebeta lipoproteínas y de los quilomicrones plasmáticos, y una vez libres en el torrente sanguíneo se forma un complejo con la albúmina, complejo que posteriormente es el encargado de su liberación en los lugares de utilización como son el hígado, corazón, músculo, músculo esquelético, etc..

El hígado capta de un 25 a 55 % de los ácidos grasos que le llegan y oxida una pequeña parte hasta anhídrido carbónico proporcionando energía, transforma a otros en cuerpos cetónicos sobre todo en condiciones de ayuno, y la mayor parte los utiliza para la síntesis de esteroides,

fosfolípidos y triglicéridos, que posteriormente se incorporan a las lipoproteínas.

Los ácidos grasos captados por el músculo son en gran parte oxidados hasta anhídrido carbónico proporcionando - energía, (36) y parte de ellos pueden servir también para la resíntesis de triglicéridos. Otro tanto ocurre en el - tejido adiposo donde los destinos de los ácidos grasos aun que en proporción diferente al de otros parenquimas, es el mismo (35).

VI - REGULACION DEL METABOLISMO LIPIDICO.-

Se realiza sobre tejido adiposo e hígado por intermedio de una serie de factores que intervienen sobre el mecanismo lipogénesis y lipólisis y sobre la esterificación y oxidación de los ácidos grasos libres, de acuerdo con las necesidades energéticas periféricas. Ante necesidades energéticas predomina la oxidación heptomuscular de ácidos grasos, y a nivel de tejido adiposo ocurre un incremento de la lipólisis. Por el contrario, en situaciones de disminución de requerimientos energéticos o de ingreso de exceso calórico, predomina la reesterificación y depósito de triglicéridos en el tejido adiposo. Intervienen como reguladores - en este proceso diferentes mecanismo de origen nervioso, - humoral y hormonal, actuando tanto sobre el tejido adiposo como sobre el hígado.

Se comportan como lipolíticos, las catecolaminas, secretina, ACTH, melanófora, somatotropa, tireotropa, luteína, y serotonina. Como permisivas, las hormonas tiroideas y los glucocorticoides. Como lipogénicas actúan la insulina, oxitocina, prolactina y prostaglandinas.

La actuación de estos sistemas o mecanismos no se realiza de manera directa sino a través de un efector intermedio constituido por la adenil-ciclasa, localizada en la cara interna de la membrana de la célula adiposa y considerada como el primer mensajero en los mecanismos de regulación

(37). Este primer mensajero, adenilciclase, activa la síntesis intracelular de 3-5 AMP cíclico con energía que aporta el ATP, originándose el 3'-5' AMP cíclico que es el encargado de poner en marcha el sistema enzimático específico, que para el caso que nos ocupa es la lipasa tisular o triglicérido lipasa que motiva la lipólisis o hidrólisis de los triglicéridos. A esta acción del 3' - 5' AMP cíclico se opone una fosfodiesterasa que retrasa la lipólisis.

Tendremos pues que ninguna de los mecanismos conocidos como actuantes en un sentido o en otro sobre el metabolismo del tejido adiposo lo haría directamente, sino a través de estímulos o inhibiciones de la adenil-ciclase o bien con estímulos sobre la fosfodiesterasa.

Todo este complejo sistema regulador del metabolismo, lipídico a nivel del tejido adiposo, así como el que ocurre en el hígado reesterificando u oxidando ácidos grasos según las necesidades, reesterificación que va a dar lugar a triglicéridos que posteriormente se unen a las lipoproteínas encargadas de su transporte, incluso regulando la cantidad de elaboración de proteínas transportadoras, tiene la finalidad de satisfacer las necesidades metabólicas de cada momento.

Pero la respuesta a los distintos estímulos lipogénicos o lipolíticos no es una constante, sino que varía con la edad e incluso con la naturaleza del tejido adiposo sometido a su acción, siendo la lipomovilización más pobre con el transcurso de los años del individuo, y existiendo siempre variaciones entre la grasa del aumento mayor capacidad de liberar más ácidos grasos y restos de glicerina, así como de reesterificar más triglicéridos, que la grasa subcutánea, ante estímulos similares (38) (39) (40).

Tenemos pues que el metabolismo lipídico es dependiente de un sin número de factores como son la calidad y cantidad y calidad de la dieta en grasas de diferente composición, capacidad de hidrólisis y emulsión intestinal, síntesis de proteínas y lipoproteínas hepáticas y actividad de los sistemas enzimáticos, fundamentalmente el complejo L.P.Lipasa y la L.C.A.T., grado de requerimientos metabólicos e influjo de factores de origen nervioso, humoral, u hormonal que actúan mediados por el sistema de la adenil-ciclasa, potenciando o frenando los mecanismos lipolíticos y lipogénicos.

C A P I T U L O I I

Lípidos, lipoproteínas y cromatografía en capa fina de
lípidos neutros en la población normal del sexo femeni
no de la zona centro de España.

Propósito

- a) - Material
- b) - Métodos bioquímicos
- c) - Metodica estadística

Resultados

PROPOSITO.-

Este segundo capítulo del trabajo debe ser considerado como parte del estudio realizado por el Prof. Schuller y su equipo de colaboradores sobre una muestra amplia de la población de la zona centro de España en la que se trataba de establecer el patrón lipídico de la misma con objeto de contar con puntos de referencia realmente útiles a la hora de practicar estudios comparativos, y de aportar conocimientos más extensos a la escasa y dispersa valoración que de tales parámetros existe. (41).

Nuestras peculiaridades socioeconómicas y las no menos peculiaridades dietéticas, indudablemente comportan un patrón lipídico también peculiar, y aunque la marcha de la civilización va imponiendo en amplias zonas del mundo hábitos estandar que nos aproximan a otros grupos étnicos e incluso nos aproxima, o mejor dicho, unifica las dispersas costumbres y hábitos regionales tan marcadamente distintos en diferentes lugares de España, sigue siendo útil considerar que determinadas condiciones de nuestro medio ambiente no podrán ser jamás cambiadas, tales como el clima, tipos de cultivo y tipos de producción proteica que al igual que nosotros mismos tiene que adaptarse a las condiciones de nuestro ambiente.

Muy posiblemente estamos progresando en cuanto al grado de consumo de grasas de origen animal, situaciones de sobretensión mental, tabaquismo, etc., y este progreso nos lleva a participar más intensamente en el riesgo de enfermedad arteriosclerótica. Es también posible que la población rural española cada día se parezca más a la población urbana en cuanto a hábitos de vida, y es seguro que la población urbana es cada vez más numerosa a expensas de la paulatina disminución de los habitantes de las zonas rurales por lo que dicho estudio aunque está realizado en un porcentaje elevado sobre individuos de ciudad, puede estimarse como representativo, como más tarde veremos, de un amplísimo grupo de nuestra población. Nos parece oportuno recordar que ciertos hábitos, aunque notoriamente perjudiciales, no pueden estimarse como anormales desde el momento en que un importantísimo grupo de población los practica y la sociedad los acepta, y esta premisa nos ha llevado a establecer unos criterios de selección que no excluya más que lo que de desproporción exagerada exista en dichos hábitos.

Hemos tratado de conocer la evolución de las diferentes fracciones lipídicas a lo largo de la vida adoptando una distribución por edades que nos ha parecido más adecuada que la que tradicionalmente se viene empleando para estudios similares. Hemos realizado estudios en recién naci-

dos y en otras circunstancias fisiológicas y hemos practicado el muestreo inicialmente sin otro criterio de selección que el de la voluntariedad de la persona estudiada y su estimación subjetiva de normalidad con objeto de conocer la incidencia de determinados procesos metabólicos no diagnosticables en sus fases tempranas más que por los datos bioquímicos.

De esta forma creemos que contamos con una base útil de comparación que puede ser además cotejada con los resultados obtenidos por otros investigadores, puesto que la variabilidad de los datos proporcionada por métodos bioquímicos diferentes no nos parece problema insuperable ya que dicha variabilidad presenta muy pequeños márgenes de diferencia de resultados.

Podríamos resumir nuestro plan de estudio diciendo -- que un individuo normal es un hombre que no se queja de -- ningún padecimiento psíquico o físico con independencia de sus hábitos, peso, etc.. Un individuo clínicamente normal es aquel que sometido a interrogatorio y exploración clínicamente minuciosa no muestra antecedentes de patología -- orgánica desde el momento del estudio hasta 6 semanas antes y en él no descubrimos anomalía que sugiera patología orgánica o configuración que comporte un patrón bioquímico alterado. Un individuo bioquímicamente normal es aquel que sometido a un estudio bioquímico rutinario, no presenta al-

teración en ninguno de los valores metabólicos considera--
dos como normales.

Partiendo de estas premisas hemos iniciado el estudio,
parte del cual se refiere a continuación.

a) - MATERIAL.--

Para la colaboración del patrón lípidico en la población normal femenina, partimos de los resultados obtenidos, como dijimos en el apartado anterior, por el grupo del Prof. Schuller (41) en un muestreo de la población de la región - centro de España. De un total de 1.800 encuestados, 1.350 se presentaron como supuestamente normales y 450 indicaban la existencia de patología anteriormente demostrada. Solo nos interesa el grupo de supuestamente normales y a continuación y en diferentes apartados comentaremos muy someramente los aspectos menos relacionados con el tema que nos ocupa - (varones de edad media y alta) y detallaremos los hallazgos que más nos interesan, como son todos los valores femeninos con especial hincapié en los momentos de mayor modificación hormonal y los grupos de varones incluidos en fases en las que suponemos cambios del mismo tipo que los indicados para las mujeres.

De los 1.350 individuos supuestamente normales y de todas las edades, 756 eran varones y 594 eran hembras. Se procuró que en la selección de la muestra existiera representación de todas las edades y posteriormente se estratificaron en grupos de 5 en 5 años, desde 1 hasta 70 obteniéndose, de esta forma un total de 14 grupos de varones y 14 grupos de hembras, con un mínimo de 25 casos por grupo aunque todos cumplían esta primera premisa y la oscilación real fue de 30 a 65 individuos por cada grupo.

Se procuró también que la selección recayera sobre - individuos de diferentes estratos sociales contando con el mayor grado de dispersión en este sentido dentro de cada - grupo. En ningún caso se alteraron los hábitos de las personas sometidas a estudio y se respetaron las costumbres - dietéticas normales, cuantía de actividad física diaria, - tiempo habitual de reposo nocturno, etc., aunque desde luego se impusieron condiciones preliminares para optar a ese supuesto estado de normalidad inicial.

Dichas condiciones comprendían, ninguna trasgresión - dietética anormal en las 48 horas anteriores, peso estable, ninguna enfermedad aguda en las seis semanas previas al - muestreo, ausencia de ingestión de fármacos que de alguna manera pudieran influir en el metabolismo de los lípidos, - si bien en la población femenina no se consideró la ingestión de anovulatorios porque la credibilidad de la información personal suministrada posiblemente no hubiera sido completa, por el número reducido de mujeres que habitualmente los usan de forma sistemática, existiendo en cambio un número relativamente importante que los emplea en fases intermitentes y por último por la gran variabilidad de productos diferentes en cuanto a dosis, etc., existentes en el mercado. Todo esto exigiría a nuestro entender una serie de condicionamientos para el estudio propuesto que superarían con mucho las posibilidades de error con la ignorancia de su -

existencia. En los varones y también en las hembras se consideró el hábito de fumar, siendo excluyente el uso de más de 15 cigarrillos diarios y en cuanto al alcohol fueron - excluidos los que al margen de las comidas consumían más de 40 gr. diarios. No se valoró la calidad y cantidad de ejercicio físico aunque en el muestreo se procuró la inclusión de individuos con práctica regular del mismo y otros con - sedentarismo absoluto.

Antes de la toma de las muestras sanguíneas, que se - realizaban siempre a la misma hora por la mañana, se aconsejó un periodo de descanso y ayuno nocturno de al menos 12 - horas. Además se procuró siempre que el tiempo transcurrido desde la extracción hasta la práctica de las determinacio-- nes fuera siempre el mismo.

Los criterios impuestos con anterioridad dieron lugar a una merma en los candidatos habitualmente menos numerosos en este tipo de estudios como son los niños y ancianos, no obstante suficientemente representados como para constituir grupos valorables.

Concluidas estas premisas los candidatos fueron sometidos a una serie de criterios de normalidad clínica y bioquímica que comprendió los siguientes aspectos:

1º - Historia y exploración clínica: con objeto de descar-

tar patología de cualquier tipo y fundamentalmente hepática, renal o metabólica que pudieran influir en los resultados.- También se valoraron los antecedentes de enfermedad vascular precoz y el padecimiento de enfermedad aguda infectiva en las seis semanas antes del estudio.

2º - Talla y peso: eliminando a los que tenían un sobrepeso de más del 10 % por arriba del peso teórico, aunque fueron incluidos en el grupo de no normales y sometidos también a estudio lipídico. Curiosamente no consideramos nunca en estudios de este tipo la reducción importante de peso tan frecuente en nuestra tipología y en edades jóvenes y medias de la vida.

3º - Hematocrito y hemoglobina en sangre venosa: considerando como aptos para el estudio individuos con cifras de nuestro laboratorio (con los procedimientos habituales) comprendidos entre 40 y 55 % y excluyendo a aquellos no comprendidos entre estas cifras y 12 y 16 gr. respectivamente.

4º - Velocidad de sedimentación globular: eliminando a los que tenían un índice de Kats superior a 20.

5º - Determinación de glucemia basal: eliminando a aquellos individuos que en ayunas presentaban valores superiores a los 110 mg %.

6º - Determinación de ácido úrico plasmático: descartando a los individuos con más de 8 mg %.

7º - Proteínas plasmáticas: considerando excluidos a aquellas personas con menos de 6 y más de 8 gr.

Concluidos estos criterios de selección, fueron eliminados por una o más causas, diferentes individuos quedando reducido el grupo inicial a 737 casos de los cuales 386 eran varones y 351 hembras. Destaca que los grados mayores de exclusión correspondieron a las edades maduras y extremas de la vida y que fue considerablemente mayor para varones que para hembras.

Procedencia de los grupos encuestados:

En los grupos de la primera infancia (1 a 10 años) el estudio fue realizado en colegios dependientes de organismos estatales o paraestatales en muchos casos sobre niños en régimen de internado y en otros en situación de escolarización externa.

Los grupos correspondientes a la juventud se eligieron igualmente entre colegiales, estudiantes de medicina, alumnas de escuelas de enfermeras, personal de campamentos militares, médicos y enfermeras con ejercicio en medios hospitalarios y personal auxiliar y de diferentes servicios de

instituciones hospitalarias. Como en el caso anterior existían personas sometidas a alimentación de comedores colectivos y personas con alimentación de tipo familiar.

En las edades medias se eligieron varones procedentes de los parques de bomberos de la ciudad de Madrid, empleados en la Compañía Telefónica tanto personal técnico, como administrativo, como obrero, de ambos sexos. También médicos, enfermeras y personal auxiliar y de servicios de los hospitales.

En las edades más avanzadas se analizaron empleados de los hospitales y también personas jubiladas internadas en instituciones para jubilados y en instituciones para ancianos dependientes de la Diputación Provincial de Madrid.

Creemos que se obtuvo un notable grado de dispersión - en cuanto a estrato social, calidad de la alimentación, lugar recepción de dicha alimentación, puesto que un alto porcentaje de los encuestados estaban sometidos a cocinas colectivas que fueron consultadas para conocer las características de la alimentación. También ha sido muy variable el grado de actividad física, contando con grupos en la que ésta es esencial del trabajo como los grupos de bomberos y los soldados de campamentos militares y otros donde predominaban los hábitos sedentarios.

Desde el punto de vista de la localización geográfica y considerando el centro en Madrid, las muestras fueron - extraídas en un radio de 35 km. aproximadamente, si bien - por las características de esta zona y la enorme influencia que sobre la misma ejerce la ciudad, puede estimarse - que la totalidad de la población sometida a estudio es fundamentalmente de carácter urbano y como tal se juzgará a la hora de valorar los resultados.

b) - MÉTODOS ANALÍTICOS.-

Hemos realizado cromatografía de capa fina de grasas neutras como estudio rutinario inicial y con objeto de descartar alteraciones importantes de las distintas fracciones lipídicas.

Hemos determinado: colesterol, triglicéridos, fosfolípidos, ácidos grasos libres plasmáticos y lípidos totales - por procediendo bioquímicos.

Por último hemos realizado estudio electroforético de lipoproteínas.

Creomatografía en capa fina de lípidos neutros.- (Fig. 6 y 7)

Requiere una fase previa de preparación de un extracto de lípidos del suero, placas de silicagel, que en nuestro caso han sido las preparadas por Merk en soporte de cristal, una solución patrón de lípidos neutros, plantillas para señalar los depósitos, pipetas Lang Levy y Pulverizador Jet Pak. Para la fotografía de las placas hemos utilizado una cámara Koleyflex 6 x 6 y otra de formato 35 mm. Penta - -

Técnica: En un matraz de 25 cc. con tapón de cristal conteniendo una mezcla aa 1.1. de cloroformo-metanol se vierte 1 cc. de suero limpio procedente de sangre dejada coagular espontáneamente. Se produce un enturbiamiento rápido que -

se completa llevando al matraz al baño maría hirviente durante 2 minutos, endriando después rápidamente. Se enrasa hasta el nivel primitivo con cloroformo y a continuación se filtra con filtro de pliegues debidamente desgrasado sobre un embudo de separación que contiene 5cc. de agua destilada. Se rota el matraz 10 m. y se deja a continuación en reposo hasta la separación de fases, tomando la fase inferior, cloroformo, que se deshidrata con sulfato sódico anhidro. Se filtra nuevamente sobre un tubo ancho y se evapora a sequedad con rotavapor. Puede utilizarse para mayor rapidez, aspiración. El residuo se redissuelve en cloroformo-metanol hasta la utilización del extracto.

Normalmente utilizamos 0,5 cc. de mezcla de cloroformo-metanol y empleamos una placa para varios sueros haciendo dos aplicaciones sobre los mismos, una vez activada, de 10 y 20 microlitros según la cantidad de lípidos totales hallados. En la misma placa depositamos 15 microlitros de extracto procedente del "pool" de sujetos normales de 25-45 años y depósito de 5-10 y 20 microlitros del standar de los valores conocidos.

El desarrollo se realiza en cámara saturada de vapores de eter de petroleo, eter etílico y ácido acetico (85-15-1,5). La cámara va cargada con el eluyente hasta una altura de 1 cm. y los depósitos de extracto se hacen a 1,5 cm.

del borde de la placa. La placa se mantiene en la cámara - hasta que la altura del eluente llegue a 15 cm., tardando entre 20 y 30 m. según la temperatura ambiente.

Finalizado el recorrido se seca en corriente de aire y a continuación se tiñe con un pulverizador que contenga Ac. fosfomolibdico-etanol al 5 %. Posteriormente se introduce la placa en una estufa a 105 - 110° y a los 5 m. aparecen las manchas en diferentes zonas de la placa. Esta se extrae cuando toda ella ha adquirido una coloración ligeramente amarilloverdosa. Cada mancha se identifica por su lugar o referencia específica de emigración, separándose

Fosfolípidos

Colesterol libre

Acidos grasos libres

Trigliceridos

Esteres de colesterol

En ocasiones sobre los ésteres de colesterol aparece un depósito que se ha identificado como escualeno.

La solución patrón preparada corresponde a los valores siguientes de lípidos neutros en mg/100 cc. de suero:

	5 ul	10 ul	15 ul	20 ul
Esteres de colesterol	100	200	300	400
Trigliceridos	80	150	230	310
Acidos grasos libres	10	22	33	45
Colesterol	30	45	80	100

lo que permite tras estudio comparativo simple una apreciación cuantitativa de los valores encontrados en los sueros problema (42) (43) (44) (45).

Determinación de lípidos totales.-

Hasta el momento no existe un método plenamente satisfactorio para la determinación de los lípidos totales. Pero este parámetro es de importancia relativa dado que un individuo puede presentar valores normales de este parámetro y en cambio sufrir una alteración de las fracciones lipídicas que lo integran.

Se han usado diferentes métodos y en nuestro laboratorio la técnica gravimétrica lo ha sido en diferentes ocasiones, dada la exactitud del mismo que en pruebas de recuperación permite la obtención de una media del 90,2 %. Pero dado que el procedimiento resulta extraordinariamente laborio

so ha dejado de utilizarse como prueba de rutina.

Normalmente se emplea la técnica de Chabrol y Charon¹ nat cuyo fundamento es el siguiente: la vainillina en medio de ac. fosfórico frente a ácidos grasos libres o esterificados y las demás fracciones de lípidos séricos incluido el - colesterol, y sin necesidad de desproteinizar el suero produce en caliente con ac. sulfúrico una coloración rosa proporcional a los lípidos totales.

Se emplean los reactivos siguientes:

Acido sulfúrico concentrado

Vainillina (3 metoxi- 4 - hidroxibenzaldehído)

Acido fosfórico

Solución de vainillina al 0,6 % en agua destilada

Patrón con 1.000 mg. de lípidos por cada 100 ml.. Poner en pipetas en tubos de ensayo:

	Problema	Control
Acido sulfúrico	2,0	2,0 cc.
Suero	0,1	0 cc.
Control	0	0,1 cc.

Se llevan los tubos a ebullición durante 10 minutos y se enfría al chorro de agua fría. De esta mezcla reactiva poner con pipetas en tubos de ensayo limpios:

	Problema	Control	Blanco
Acido fosfórico	4,0	4,0	4,0
Reac. vainillina	1,0	1,0	1,0

Mezclar y tomar de:

Problema	0,2		
Sol. sulfúrico conc.		0,2	
Acido sulfúrico			0,2

Llevar estos tubos al baño de maría durante 15 minutos a 37°. Dejar reposar 10 minutos a la temperatura del laboratorio se fotometra a 530 mm. o con filtro verde y con un -- espesor de capa de 1 cm.

La técnica aunque inespecífica es utilizable desde el punto de vista clínico. (46) (47).

Determinación del colesterol.-

Para la determinación de colesterol total empleamos - el método de Haung-Chen basado en que el anhídrido acético junto con el ácido sulfúrico concentrado, reacciona en medio no acuoso con el colesterol, dando una coloración verde proporcional a la concentración de colesterol en suero (reacción de Lieberman, Bouchard).

Dado que nos interesaba también conocer la fracción - esterificada del colesterol, empleamos la técnica de Hueltmayer y Frid que parte de la reacción anterior y por tanto simplifica el procedimiento. El suero sin preparación previa se somete a una solución de digitonina alcohólica con lo - que se consigue precipitar al mismo tiempo que la albumina la colessterina libre. La precipitación es completa al cabo de unos minutos y el precipitado es fácil de obtener y separar por centrifugación. Una vez separado el precipitado se somete el sobrenadante a la reacción de Lieberman y Bouchard y se determina en él la colessterina esterificada siendo necesario disponer de un standar y de una prueba en blanco.

El procedimiento adaptado a micrometodo es el siguiente:

Reactivo de colessterina

Standar de digitonina colessterina (200 mg. de colessterina)

Solución de digitonina al 0,25 %

Acido sulfúrico concentrado

	Probl.	Estand.	Blanco
Solu. de digitonina	0,5	0	0
Suero	0,1	0	0

Reposo 10 m. se centrifuga y se emplea el sobrenadante

Sobrenadante	0,1	0	0
Est. dig-colessterina	0	0,1	0
Sol. digitonina	0	0	0,1
Reactivo decolessterina	1,0	1,0	1,0

Reposo 10 m. y añadir lentamente y agitando

Ac. sulfúrico concen.	0,1	0,1	0,1
-----------------------	-----	-----	-----

Se realiza la determinación en espectrofotómetro después de 15 m. frente al standar y a una longitud de onda de 56'-590 mm. y con un espesor de capa de 1 cm. (48) (49) - (50).

Determinación de triglicéridos.-

El procedimiento empleado por nosotros se basa en la desaparición de los fosfolípidos mediante ácido silícico, y extracción del resto de los componentes lipídicos con éter isopropílico de etanol. Saponificación directa sobre el extracto, extracción del glicerol con ácido sulfúrico y oxidación a formaldehído mediante metaperiodato. El formaldehído reacciona con el ácido cromotrópico produciendo un complejo de color rojo-violeta.

Reactivos:

Eter isopropionico de etanol (Merk)

Acido silícico activado a 120 °

Hidroxido potásico 6 N

Hidróxido potásico 6 N etanol

Acido sulfúrico 0,6 N

Metaperiodato potásico 0,02 M

Arseniato sódico 0,2 M

Acido cromotrópico

Standar de trioleina o tripalmitina en solución cloroformica. A los tubos problema standar y blanco se añaden - unos 500 mg. de ácido silícico y a cada tubo se añade 0,6 ml. de alcohol isopropílico, a continuación:

	Problema	Standar	Blanco
Suero	0,1	0	0
Agua	0	0	0,1
Tripalmitina	0	0,1	0

Agitar intensamente durante 30 segundos, reposar 10 minutos y agitar 30 segundos y centrifugar unos 5 minutos.

Cuatro mililitros del sobrenadante se traspasan a tubos del mismo tipo y se añade a cada uno 0,4 ml. de hidróxido potásico etanólico. Se tapa, se mezcla y saponifica a 55-60° durante 10 minutos y posteriormente se deja enfriar a la temperatura de la habitación.

Posteriormente se añade 1 ml. de ácido sulfúrico 0,6 N y se agita. Se centrifuga y se elimina la fase superior acuosa por succión, luego 0,3 ml. se traspasan a tubos de pirex y se añaden 0,1 ml. de metaperiodato sódico y 10 minutos más tarde 0,1 ml. de arsenito. A los 10 minutos de esta operación después de desaparecido un color amarillo, se

añade ácido cromotrópico y se incuba a ebullición durante 30 minutos. Se deja enfriar a la temperatura ambiente y se lee a 580 nm. frente al standar de tripalmitina o trioleina. (51) (52) (53) (54).

Determinación de fosfolípidos.-

El fundamento es la determinación del fósforo por la coloración azul que toma en el complejo fosfomolibdato. Se precipitan los fosfátidos del suero y la albúmina, separando por centrifugación los fosfátidos inorgánicos que quedan en suspensión. El fosfato orgánico del precipitado se transforma en ion fosfato, y como hemos dicho se dosifica la reacción coloreada del complejo fosfomolibdato.

Reactivos:

Cloroformo

Metanol

Mezcla de cloroformo-metanol 1:1

Acido perclórico al 70 %

Agua oxigenada de 100 vol. al 30 %

Solución de molibdato ámónico 0,05 M en ácido sulfúrico 2,5 N

Solución Venadato ámónico 0,025 M en ácido nítrico -
0,28 N

Solución testigo de fósforo de 5 mg. %

Pool de sueros normales

Técnica: 10 cc. de una mezcla de cloroformo metanol - se depositan en una probeta graduada de 20 cc. con tapón - esmerilado. Se añade 1 cc. de la muestra a analizar agitando vigorosamente hasta lograr una suspensión uniforme. Posteriormente se calienta al baño maría durante 1 minuto y se enfría rápidamente al chorro de agua. Completar hasta los 10 cc. con cloroformo. Con cada una de las muestras problema y controles se realiza la misma operación.

Se pasa a continuación a la digestión ácida de cada uno de los residuos para lo cual se añade a cada tubo unos 0,5 cc. de ácido perclórico al 70 % e igual cantidad de - agua oxigenada al 30 %.

Se llevan a continuación los tubos a un baño de parafina de 190° c. hasta obtener una completa clarificación de los mismos. Se dejan enfriar los tubos y a continuación se añade 1 cc. de agua destilada, 1 cc. de la solución de molibdato ámonico y 1 cc. de la solución de vanadato ámonico en cada tubo.

Se agitan bien todos los tubos y se procede a la lectura en espectrofotómetro a 420 nm. (55) (56)

Determinación de ácidos grasos libres.-

Los ácidos grasos libres plasmáticos reaccionan con cobre dando una sal soluble en cloroformo. Los ácidos grasos libres se determinan indirectamente dosificando el cobre en el cloroformo, utilizando dietildietiocarbomato sódico.

Se requieren los reactivos siguientes:

Cloroformo p. anal. Merk

Standar de 0,5 ml. de ácidos grasos libres.

Pool de plasma normales liofilizados 1 mval/l. de ácido palmítico en cloroformo.

Tiocarbomato en fracción de 20 mg. c/u.

Sol de nitrato suprico 0,27 M en tampón de trietanolamina.

Tampón de trietanolamina 0,45 M de pH 7.7

Se debe operar sobre plasma, sangre heparinizada o suero. Habitualmente lo hacemos sobre plasma y teniendo en cuenta que el porcentaje de degradación espontáneo a 10° es de 1,5 % a las 6 horas de la extracción. La técnica es como sigue:

En tubos cónicos de centrifuga con tapón esmerilado - ponemos:

	Análisis	Standard	Blanco
Cloroformo	4,0	0	4,0
Suero o plasma	0,1	0	0
Standar	0,	1,0	0
Pool sueros normales	0	0	0,1
Sol nitrato de plata	1,0	0	1,0

Después de cerrar los tubos se centrifugan una vez rotados durante 2 minutos. Se decantan con una pipeta fina o aspirador de vacío el líquido sobrenadante de color azul. - Entre esta capa acuosa y la cloroformimica queda una capa - de proteínas que debe arrastrarse con la capa acuosa. A continuación y con pipeta seca y fina se toma del fondo del tubo 1 cc., menos del estándar que ya tiene 1 cc.

Residuo clorofórmico	1,0	0	1,0
Sol. tiocarbomato	0,5	0,5	0,5

Cálculos usuales de espectrofotometría entre 420 y - 450 nm.

Los valores normales obtenidos con este método son 0,3 a 0,6 mVal/l. (57) (58)

Electroforesis de lipoproteínas.-

Como procedimiento rutinario hemos utilizado acetato - de celulosa gelatinizado como soporte. Este procedimiento - permite una nítida separación de fracción prealbúmica, alfa lipoproteínas, prebeta lipoproteínas y betalipoproteínas - así como la inscripción de los quilomicrones cuando exis- - tén. La separación de las fracciones se consigue empleando como tampón veronal sódico 8,24 gr./l. y se emplea un voltaje de 15-20 vol/cm. durante unos 35 minutos teniendo cui-

dado en realizar el análisis en suero fresco no refrigerado.

Para la coloración de las lipoproteínas separadas por la electroforesis se utiliza sudán rojo 7 B que se añade - después de disolverlo en etanol e hidróxido sódico al 5 % consiguiendo una tinción simultánea de las fracciones con la desatelización de cellogel con el hidróxido sódico por lo que la separación de las tiras es perfecta y el soporte permanece en blanco.

Posteriormente se realiza la lectura en densitómetro y expresamos los resultados en porcentaje. Densitómetro - ccellomatic.

Rutinariamente sobre el soporte se realiza más de una determinación, acompañadas siempre de un pool de sueros normales de individuos de ambos sexos de 25 a 45 años (58) - (59) (60).

c) - METODICA ESTADISTICA.- (61) (62) (63) (64)

Los datos proporcionados por los individuos normales fueron sometidos a proceso en una calculadora digital Ataiio Compuporp 443 Statistician con posibilidades de programación e inscripción de los resultados obtenidos.

Una vez separados los individuos según la edad y sexo en los 28 grupos referidos se comprobó que en cada grupo la distribución de valores seguía una curva normal por lo que se empleo la metódica estadística normal en estos casos.

En cada grupo de edad se obtuvo la media y la desviación típica de todas las series sin depurar y de acuerdo con la fórmula:

$$\bar{X} = \frac{\sum x}{N}$$

en la que \bar{X} representa la media aritmética de todos los valores, el símbolo \sum representa la suma de todos los valores de la muestra y el denominador N el número de casos en estudio.

Y la fórmula para el estudio de la desviación típica resultante de la anterior y que resumida es la siguiente:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum (X - \bar{X})^2}{N - 1}}$$

representando σ la desviación típica, y de donde resulta que la desviación típica es la raíz cuadrada de la varian-za, representada por la fórmula:

$$\frac{\sum (X - \bar{X})^2}{N - 1}$$

estadigráfo que indica el mayor o menor grado de dispersión de los valores de una muestra con relación a su media aritmética.

Cumplida esta fase se procedió a una depuración de los valores que se salían fuera de los intervalos de la media más-menos 2 desviaciones típicas ($M \pm 2\sigma$) obteniéndose así una nueva serie ($S - 1$) de la que se obtuvo una nueva media ($M - 1$) y una nueva desviación típica ($\sigma - 1$).

Se realizó una depuración de los valores que se salían de los intervalos de la media más-menos 1 desviación típica ($M \pm \sigma$) obteniéndose así una nueva serie ($S - 2$) una nueva media ($M - 2$) y una nueva desviación típica ($\sigma - 2$).

Justificamos este proceder porque en los primeros cálculos el grado de depuración de las series no superó en -- los casos más altos ni el 6 % de los valores totales, siendo la segunda operación de grupo $\pm 1 \sigma$ de depuración la -- más centrada ya que tratándose de grupos muy dispersos de población los márgenes de los valores de la segunda serie nos parecieron los más adecuados. Con esta segunda serie el grado de depuración para los diferentes grupos oscila entre el 20 y el 30 %. Por otra parte los valores de σ/M fueron más bajos que con la primera.

Con los resultados obtenidos de esta forma se obtuvieron las tablas de resultados así como las curvas de valores en cada grupo de edad y sexo llevando a las abscisas -- los grupos de edad y a la ordenadas los valores de cada -- uno de los parámetros mensurables estudiados.

Procedimos después al estudio de las curvas de regresión o grados de correlación entre los distintos valores -- de lípidos en los que consideramos oportuno realizar este estudio así como entre las fracciones químicas y las fracciones de lipoproteínas, empleando la fórmula:

$$r = \frac{\text{suma } (X - \bar{X}) (Y - \bar{Y})}{\sqrt{\text{suma } (X - \bar{X})^2 \text{ suma } (Y - \bar{Y})^2}}$$

en la que:

X representa el número de casos de la primera serie

\bar{X} representa la media de los casos de la primera serie

Y representa el número de casos de la segunda serie

\bar{Y} representa la media de los casos de la segunda serie

$\frac{M}{N}$ representa el grado de correlación

De acuerdo con los resultados obtenidos se elaboró un cuadro y los datos no existentes en el cuadro serán comentados en el texto.

Por último, se procedió al estudio de los grados de significación o valor de la P tanto entre los diferentes grupos de edad del mismo sexo como entre los mismos grupos de edad de sexo distinto. Se procedió al estudio de la t de Student pero dado que el número de casos difería de unos grupos a otros fue necesario emplear la fórmula para el estudio de estos casos o de t independientemente, aplicando la fórmula:

$$\frac{m_v - m_h}{\sqrt{\frac{m_v \sigma_r^2 + n_h \sigma^2}{n_v + n_h - 2}}} \quad \sqrt{\frac{n_r n_h}{n_r - n_h}}$$

en la que:

m = media

n = número de casos

σ = desviación típica

v = varones

h = hembras

y emplazando el concepto varón hembra por la numeración - específica para cada grupo de edad en caso del estudio del valor de la P para dichos grupos.

Se aceptó como valor significativo el inferior a 5 % de margen o el representado por $P < 0,05$. Y de acuerdo con estos valores se elaboraron esquemas cuyo comentario figura en el texto, si bien el grado de significación entre sexos y dentro de los mismos grupos de edad está incluido en la tabla de medias y desviaciones típicas que comprenden - todo el estudio.

Resultados.-

De entre los encontrados en todos los grupos de población tiene indudable interés comparativo con el objetivo - que perseguimos los correspondientes a las mujeres desde los 5 años (y ya veremos cual es la razón) hasta los 45, dado - que enmarcan dos épocas de indudable trascendencia biológica.

ca: premenarquia y menarquia y fecha aproximada de la menopausia, a partir de la cual cuantas alteraciones ocurran en el espectro lipídico de la mujer aunque conserva su interés desde muchos puntos de vista, no van a ser comparables con los señalados para la mujer embarazada. También nos interesan los valores de los individuos varones en la época prepuberal y puberal, basandonos en argumentos de similitud de estímulos que en uno y otro sexo desencadenan estos acontecimientos.

Del análisis descriptivo de las variaciones que ocurren en los diferentes valores lipídicos a lo largo de la vida podemos decir lo siguiente:

Cromatografía en capa fina de lípidos neutros.- (Fig. 6)

Esta técnica ha sido utilizada como procedimiento rutinario de detección de importantes alteraciones en individuos supuestamente normales, hipertigliceridemias, hipercolesterolemias, hiperfosfolipidemias, etc. previo el estudio de las fracciones químicas y de la práctica de la electroforesis de lipoproteínas. Dado que el método es cualitativo y semicuantitativo sólo el establecimiento de criterios personales en cuanto a la denominación de las presuntas alteraciones puede proporcionar información adecuada a los objetivos perseguidos. Puesto que en cada placa existe un desarrollo del patrón lipídico de concentración de fracciones

conocidas y un "pool" de sueros normales de individuos de -
ambos sexos, nosotros al igual que otros autores (43) habla-
mos de normalidad del cromatograma cuando las manchas pre-
sentan intensidad similar a la del patrón y testigos. Del -
mismo modo podemos hablar de discreto aumento, aumento nota-
ble, gran aumento y podemos emplear las mismas denominacio-
nes para las disminuciones.

No obstante no hemos considerado excluyentes más que -
los criterios de gran aumento de alguna de las fracciones -
puesto que existen posibilidades de error por falta de co-
rrelación en algunos casos indudables entre los valores en-
contrados por cromatografía en capa fina y los encontramos
más tarde en determinaciones lipídicas.

Fracciones químicas de los lípidos.- (tabla 1) (tabla 3)

Lípidos totales.- (gráfico 1)

Partiendo de un valor inicial de 549 mg. % en el grupo
inicial femenino, se apreciaba un aumento notable y progresi-
vo para los grupos siguientes (5-10 y 10-15 años) con cifras
de 615 mg. y 690 mg. %, suponiendo dichas cifras una de las
cotas más altas para todas las edades y representando una -
diferencia estadísticamente significativa entre los tres -
grupos de $P < 0,001$.

A partir de esta edad la lipemia total sufre un descenso notable a 537 mg. % para las edades de 15-20 años - con un grado de significación estadística con relación al grupo procedente de $P < 0,001$. Este descenso se mantiene y aún se acrecenta en los 20-25 años situándose los valores por debajo de 500 mg.. Desconocemos el motivo de esta modificación aunque diferentes razonamientos que luego comentaremos nos permiten sospechar que no es atribuible a una causa exógena.

A partir de los 25-30 años la lipemia asciende con valor significativo de $P < 0,001$ con relación al grupo anterior situándose en 635 mg. y con ligeras oscilaciones permanece así hasta los 40-45 años fecha en la que existe un descenso no valorable y en los dos grupos de edad siguientes aumenta hasta 699 mg. (50-55) siendo significativo este aumento con $P < 0,001$. Desde aquí y hasta las edades límites del estudio, se aprecia una caída de los valores que - en el grupo final de 65-70 años es de 625 mg. con valor de significación estadística con relación al grupo de 50-55 - con $P < 0,005$.

En el varón, que naturalmente parte de cifras similares a la mujer en la primera edad, se aprecia igualmente el ascenso en la fase prepuberal y con la misma intensidad y valor estadístico, pero este aumento se ve interrumpido y

sustituido por un descenso de los 10-15 años hasta 516 mg. descenso que persiste hasta los 20 años y que tiene un valor estadístico con relación al grupo de 5-10 años de -- $P < 0,001$.

Sólo queda comentar que a partir de estos momentos el varón es siempre portador de una tasa de lípidos plasmáticos más alta que la mujer y que esa diferencia se hace más patente entre los 35-40 años y los 55-60.

Es notable por tanto la hiperlipemia femenina de la fase prepuberal que contrasta con los valores altos alcanzados por el varón en la primera fase y que se ve interrumpida en la segunda e incluso sustituida por un descenso notable.

Colesterol total. - (gráfico 2)

Siempre partiendo de cifras similares en ambos sexos en la mujer se aprecia un descenso no significativo de 211 a 206 mg. en el grupo de 5-10 años que se acentúa aunque -- también sin trascendencia estadística, en el grupo de 10-15. A partir de esta fecha los valores aumentan para los dos -- grupos siguientes adquiriendo este aumento, hasta 224 y 228 mg., un grado importante de significación estadística con -- relación a los grupos anteriores de $P < 0,001$. Después los valores descienden a cifras similares a las encontradas en

los momentos iniciales de la vida y por tanto con idéntico grado de significación estadística con relación a los grupos procedentes y a partir de este momento 20-25 años existe un aumento lentamente progresivo de aproximadamente un 2,5 a 3 % entre grupos sucesivos, lo que no confiere significación estadística entre grupos próximos, pero sí entre los valores encontrados entre los 25 y 55 años con $P < 0,001$.

En el varón, el ligero descenso paralelo al femenino apreciado en la fase de prepubertad se acrecienta en la pubertad llegando a 175 mg. y sigue progresando hasta los 15-20 años con 169 mg. Estos descensos tienen caracteres significativos con $P < 0,001$ con relación a los dos primeros de la vida.

Más tarde el varón adquiere una curva de progresión ascendente con porcentajes de incremento similares a los descritos para las hembras y siempre con valores medios superiores a los de ésta, salvo en las edades límites de la vida en las que se igualan.

Aquí es destacable el ascenso postpuberal del colesterol en la mujer y el descenso pre y puberal que encontramos en el varón.

En cuanto a la fracción esterificada del colesterol - (gráfico 3) se aprecian modificaciones similares a las descritas para el colesterol total pero con algunas modificaciones interesantes en cuanto al grado de esterificación. En esencia, podemos decir que el grado de esterificación - durante toda la vida de la mujer es de aproximadamente un 65 % salvo entre los 15 y los 25 años en que alcanza un 82 % (gráfico 4). Este aumento de nivel de esterificación coincide con el aumento del colesterol total aumento del - que se pueden hacer responsable a la fracción ester. También veremos más adelante que estos acontecimientos coinciden con un incremento notable de la alfa lipoproteína. En las edades de premenarquía y menarquía los niveles de colesterol esterificado tanto absoluto como de porcentaje con relación al total están en su grado más bajo, con valor de significación de $P < 0.001$ para los grupos de 15 a 25 años. En el resto de la vida la curva de regresión de colesterol ester es perfectamente paralela a la del colesterol. En el varón ocurren situaciones similares si bien el grado máximo de esterificación que alcanzó el 77 % a los 20-27 años es más fugaz y por otro lado el grado de esterificación para el resto de la vida se sitúa siempre en porcentajes inferiores a los alcanzados por la mujer.

Podemos decir que la hembra en la fase de premenarquía y menarquía esterifica menos colesterol que en la vida adul

ta y que el grado máximo de esterificación se produce entre los 15 y los 25 años. El varón se comporta de manera similar aunque el descenso es más acentuado en la primera época y el ascenso máximo en la juventud es más fugaz.

Triglicéridos.- (gráfico 5)

Partiendo de valores de 137 mg. en la primera edad la mujer tiene un descenso ligero entre los 5-10 años pero estadísticamente significativo con $P < 0,001$. Posteriormente, entre los 10-15 años, considerada por nosotros según se desprende de lo comentado hasta ahora como fase de la menarquía, ocurre un ascenso notable hasta 187 mg. % con valor estadísticamente significativo de $P < 0,001$. Este ascenso es fugaz puesto que, como ya vimos al desarrollar los lípidos totales, a partir de esta fecha y entre los 15 y los 25 años se aprecia un descenso notable a 108 y 120 mg. ambos con valor significativo de $P < 0,001$ con relación a la fase de menarquía. A partir de los 25 años los valores se sitúan por encima de los 160 mg. con aumento lentamente progresivo hasta la edad de 45-50 años, sin que exista significación entre grupos pero si entre el comienzo de ese ascenso y la edad límite antedicha, con $P < 0,001$. En el grupo de 40-45 se aprecia una inflexión negativa en los valores con regresión a 155 mg. pero sin que tenga significación estadística. La curva de triglicéridos decrece desde los 50 años hasta -

el final de la vida pasando de 194 mg. hasta 155 valores - con significación estadística de $P < 0,001$.

Los valores de triglicéridos en la mujer ofrecen la - peculiaridad de un descenso ligero en la fase prepuberal y un ascenso notable en la época puberal hasta valores superiores a los de cualquier fase de la vida adulta. Apreciamos también una disminución no valorable entre los 40-45 - años y un descenso paulatino desde los 55 hasta edades límite de la vida.

En cuanto al varón es notable el ascenso tanto en la época prepuberal como en la puberal aunque no alcance las cifras expuestas para la mujer en igual época. Además el - varón durante toda la vida mantiene cifras ligeramente más bajas de triglicéridos que la hembra, si bien en las edades extremas en lugar de existir la regresión de los valores hay un aumento estadísticamente significativo con relación a - los 60 años.

Fosfolípidos.- (gráfico 6)

Constituyen para nosotros uno de los aspectos más característicos del patrón lipídico femenino. Iniciándose los valores plasmáticos en 149 mg. en ambos sexos, la mujer sufre un ascenso extraordinario hasta 283 mg. a los 5-10 años y a 296 mg. a los 10-15 no encontrando cifras tan altas en

ningún momento de la evolución de la vida de la mujer. Tales cifras tienen un grado de significación estadística - con relación a los valores de partida de $P < 0,0001$ pero carecen de significación estadística entre sí. Entre los 15 y los 25 años se aprecia una caída a 147 y 130 mg. lo que representa los valores más bajos de toda la vida con valores altamente significativos con relación a los procedentes con $P < 0,0001$ y, como ya estamos acostumbrados a ver, a partir de los 25 años los valores se estabilizan en 200 mg. o más bajos existiendo solamente un discreto incremento entre los 50-55 con valor estadístico con relación a los grupos procedentes de $P < 0,02$ y con el mismo grado de significación con relación a los grupos siguientes.

En el varón existe un aumento desde los valores iniciales hasta 241 mg. en el grupo de 5-10 y este ascenso es significativo con $P < 0,001$ pero para el grupo de 10-15 - apreciamos una reducción notable hasta 165 mg. con grado de significación también con relación al grupo procedente de $P < 0,001$. A partir de esta fecha el varón inicia un ascenso importante y escalonado con importantes grados de significación estadística incluso entre grupos contiguos alcanzando un máximo en los 35-40 años.

Destacamos el notable ascenso prepuberal y puberal de los niveles de fosfolípidos en la mujer así como el ascenso

prepuberal con descenso puberal en el varón. Por otro lado en el resto de la vida la mujer porta unos valores de fosfolípidos notablemente más bajos y más estables que el varón.

Ácidos grasos libres.— (gráfico 7)

El metabolismo de los ácidos grasos libres plasmáticos es muy similar en ambos sexos al menos en las primeras fases de la vida. Tanto en el varón como en la mujer partiendo de valores medios de 0,25 mEq/l. existe un ascenso que es el mayor registrado en todos los grupos hasta 1.1 mEq entre los 5-10 años. Por supuesto que este valor tiene un grado importante de significación estadística con $P < 0,0001$. En el grupo siguiente de 10-15 años en ambos sexos hay una reducción similar entre 0,70 y 0,80 mEq cifra que persiste en el varón en el grupo de 15-20 y que desciende en la mujer a 0,33 mEq. No obstante, a los 20-25 años ambos sexos se igualan en los valores más bajos encontrados. Los grados de significación entre 0-5 y 5-10, así como entre 5-10 y 20-25 son iguales en ambos sexos con $P < 0,001$. A partir de los 25-30 años los valores se estabilizan alrededor de 0,7 mEq sin significación entre grupos ni en edades límite aunque la mujer muestra una curva de regresión ligeramente más alta que el varón.

Por tanto en ambos sexos existe un aumento prepuberal de ácidos grasos con una ligera reducción en la fase puberal y descenso importante hasta los 20-25 años.

Lipoproteínas.- (tabla 2) (tabla 3)

El transporte de las diferentes fracciones lipídicas reflejado en la cuantificación de lipoproteínas también muestra rasgos importantes en el transcurso de la vida. Exponemos los resultados en el orden que viene siendo tradicional en casi todos los laboratorios, resaltando previamente que del total de personas sometidas a estudio y consideradas como normales después de los criterios de selección establecidos, sólo 16 presentaban quilomicronemia en ayunas de baja intensidad y que aunque han sido incluidos en la valoración estadística, dado que su situación entre los grupos ha sido dispersa, carecen de representatividad matemática en el proceso de los cálculos.

Beta lipoproteína.- (gráfico 8)

Partiendo de cifras tan altas como 43 % en ambos sexos y para los grupos de edad de 1-5 años al llegar a la fase de la premenarquia se aprecia en el sexo femenino un descenso acentuado hasta valores de 31 % con grado de signifi-

cación estadística de $P < 0,001$ con relación al primero. - Entre los 10-15 años existe un ascenso moderado a 39 % también significativo con relación al anterior con $P < 0,001$ y desde esta época de la vida se aprecian aumentos progresivos con pico más notable a los 40-45 años, no existiendo significación estadística entre grupos contiguos pero si - entre los valores encontrados entre los 10-15 y 40-45 años con $P < 0,001$. Desde esta edad y hasta los límites de la vida hay un descenso progresivo con ligeras oscilaciones - suponiendo la cifra encontrada para la edad de 65-70 años, 42 %, un descenso con significación estadística con relación al grupo de 40-45 de $P < 0,001$.

En el varón los valores de beta lipoproteína sufren - un descenso progresivo a los 5-10 años y 10-15 años pasando de 43 % a 35 % y a 30 % con grados de significación entre dichos grupos de $P < 0,001$ y $P < 0,001$. A partir de esta edad los valores aumentan y puede decirse que el varón es en la edad adulta portador de más cantidad de beta lipoproteína que la mujer.

Encontramos por tanto que en el sexo femenino hay un descenso de beta en la fase de la premenarquia y ascenso en la menarquia mientras que en el varón el descenso prepupal se mantiene hasta la pubertad e incluso persiste hasta los 20 años.

Pre betalipoproteína.- (gráfico 9)

Los valores de pre beta en la mujer adoptan una disposición de regresión paulatina desde la primera edad hasta los 30-35 años. No se aprecian entre los grupos sucesivos diferencias estadísticamente significativas aunque si existe entre los 5-10 años y los 30-35 con $P < 0,001$. Desde este momento hay también un aumento lentamente progresivo hasta las edades extremas de la vida y como en la primera mitad de la misma sin existir diferencias valorables entre los grupos contiguos entre los valores de los 30-35 años y los 65-70 hay un grado de significación $P < 0,001$.

En el varón por el contrario hay un incremento del 16 % inicial a 28 % en el grupo de 10-15 años con $P < 0,001$ con relación a los valores precedentes. Por tanto, el varón en la época puberal incrementa notablemente su tasa de pre-beta, fenómeno que no se aprecia en la mujer. Más tarde el varón descende sus valores y a los 30-35 años son similares a los descritos en la mujer pero para el conjunto de la vida el varón contiene más cantidad de prebeta que la hembra siendo importantes y destacables los valores encontrados a los 35-40 años en los que alcanzan un 23 %. En los extremos de la vida los valores tienden a igualarse en ambos sexos.

Podemos decir que el comportamiento de la prebeta no ofrece otra singularidad que su lento decrecer en la primera mitad de la vida mientras que el varón en la prepubertad y sobre todo en la pubertad presenta un ascenso de esta lipoproteína hasta 28 % cantidad que no se encuentra en condiciones normales en ningún otro momento de la vida.

Alfa lipoproteína.- (gráfico 10)

Los valores encontrados en alfa lipoproteína en ambos sexos, ofrecen una primera peculiaridad conjunta de la extraordinaria similitud entre las curvas de regresión de sus valores y los encontrados para el colesterol esterificado, suponiendo esta semejanza una clara demostración del papel de transporte que desempeña dicha proteína para esta fracción proteica. Es natural por tanto que los comentarios realizados al hablar del colesterol esterificado tengan que ser repetidos ahora. (Gráfico 11).

La alfa lipoproteínas femeninas inicialmente de 24 % sufren un ligero descenso entre los 5-10 años carente de significación, pero desde esta fecha y sobre todo en los grupos 10-15, 15-20, 20-25 años se aprecia una progresión a 29 %, 34 %, respectivamente con un grado de significación entre estos valores y los iniciales de $P < 0,001$. Posteriormente y para el grupo de 25-30 años hay una disminución notable de los valores que se sitúan en 23 % y a partir de -

esta edad las cifras se mantienen muy constantes para el resto de la vida y sin grados de significación valorables hasta los 65-70 años.

En el varón las cosas son algo diferentes y fundamentalmente en las edades que nos interesan apreciamos una estabilización de los valores iniciales de 28 % en el grupo de 5-10 años y un descenso apreciable pero sin significación estadística en los 10-15 años con una media de 25 %. Posteriormente el varón sufre el mismo ascenso que la mujer si bien es algo más tardío y menos pronunciado.

Para el total de los valores en los distintos grupos la alfa lipoproteína es efectivamente más alta en la mujer que en el varón pero esto es sólo absolutamente cierto para las edades jóvenes de la vida.

La lipoproteína alfa tiene por tanto unas características evolutivas similares a la fracción esterificada del colesterol como expondremos con más detalla al hablar de las correlaciones entre los distintos parámetros lipídicos y solo a partir de los 40-45 años pueden apreciarse diferencias importantes en ambos sexos.

Prealbumina.- (gráfico 12)

Como sabemos la prealbumina constituye el sistema natu

ral o al menos más específico de transporte de los ácidos grasos libres en el hombre. La superposición de las curvas de regresión lineal en ambos sexos permite apreciar la correlación perfecta que existe entre esta fracción de proteína transportadora de lípidos y los A.G.L., correlación más acusada en individuos jóvenes que en adultos. (Gráfico 13).

Desde el punto de vista de la individualización de los resultados también aquí tenemos que repetir un poco lo expuesto al tratar de los valores encontrados para A.G.L. plasmáticos. En la mujer, el porcentaje de prealbúmina encontrado a los 1-5 años de 11 % exactamente el mismo que el encontrado en los individuos del sexo masculino. En ambos, varones y hembras asistimos a una progresión importante de este valor inicial en las edades 5-10 años alcanzando 25 % en el primero y 28 % en las segundas, cifras con valor estadísticamente significativo con relación al grupo inicial con $P < 0,001$ pero sin diferencias significativas entre sí. En el grupo siguiente, 10-15 años los valores descienden de forma similar en los dos hasta 16 y 19 % y este descenso continúa en la mujer de manera progresiva hasta los 20-25 años alcanzando un 13 %, cifra con valor significativo con relación al grupo 5-10 con $P < 0,001$. A partir de este momento se inicia un ascenso a los 25-30 años que es máximo a los 35-40 con 23 % y grado de significación de $P < 0,001$. Luego y hasta las etapas finales de la vida hay un lento decrecer sin que exista significación entre grupos conti-

guos pero si entre los valores encontrados entre los 25-40 años y los 55-70 años con $P < 0,001$.

En el varón además de lo referido entre los 15-20 años hay un ligero ascenso, no significativo de los valores y - posteriormente descienden entre los 20-25 a 8 % permaneciendo posteriormente una línea estable para el resto de la vida alrededor de 12 %, siendo en conjunto estos valores inferiores a los encontrados en el sexo femenino pero con tendencia a igualarse en las edades extremas de la vida. Resumiendo, en ambos sexos hay ascenso prepuberal y descenso puberal de los valores de prealbumina, descenso que persiste hasta los 25 años en ambos sexos.

C A P I T U L O I I I

Lípidos, lipoproteínas y cromatografía en capa fina de
lípidos neutros en una muestra de embarazadas normales

Propósito

a) - Material

b) - Métodos estadísticos

Resultados

PROPOSITO.-

En un principio nuestra idea u objetivo era realizar un estudio comparativo entre las alteraciones lipídicas inducidas por el embarazo y aquellas producidas por la administración de compuestos gestágeno-estrogénicos por vía oral. Pretendíamos aportar algún dato nuevo a los numerosos estudios no del todo concluyentes, sobre las posibles relaciones entre enfermedad tromboembólica e hiperlipemia, situación que parece probada tras la ingesta prolongada de anovulatorios orales, y en cambio está mucho más en tela de juicio con relación a la gestación normal.

La frase jocosa entre profesionales de la medicina - "el embarazo viene a ser una gran pildora con actividad de nueve meses de duración" entraña la presunción de los posibles riesgos que esta situación fisiológica puede acarrear a una mujer. Pero la lectura de la bibliografía al respecto en la que sí se encuentra hiperlipemia en la gestación y - además de carácter importante, y sí se encuentra hiperlipemia en la toma de anovulatorios aunque nunca o casi nunca muy marcada me fue desviando del propósito inicial, sobre todo porque la variación de composición de los diferentes anovulatorios, la diferencia de dosificación de los mismos, el no ser productos realmente fisiológicos y por tanto con vías degradativas hepáticas tampoco fisiológicas, la indu-

dable relación dosis-tiempo de ingesta-hiperlipemia-complicaciones tromboembólicas, me fue haciendo dudar y desistir del propósito inicial aunque sin abandonarlo del todo puesto que forzosamente ha de ser ampliamente referido en la discusión de los resultados.

Por otra parte el hallazgo de un acontecimiento poco conocido en la evolución del patrón lipídico femenino, hiperlipemia peculiar de la fase de la premenarquia y menarquia, situación totalmente fisiológica, constante y de indudable origen hormonal, nos animó a establecer la idea de una comparación entre los acontecimientos lipídicos de esta fase de la vida y los que ocurren durante el embarazo, basados en fisiología hormonal en ambos estados tan parecida pero tan diferente.

Hay no obstante dos preguntas que no se si podrán ser plenamente contestadas una vez concluida esta exposición, y juzgo que estas preguntas son muy importantes: ¿ es la hiperlipemia del embarazo potencialmente peligrosa o desempeña una función de utilidad en el postparto?

De momento continuamos nuestra exposición de los hallazgos de este estudio.

a) - MATERIAL.-

Hemos sometido a estudio 106 mujeres embarazadas elegidas al azar en las diferentes consultas externas del Instituto Provincial de Obstetricia y Ginecología de Madrid. La edad de las mismas osciló entre 16 y 44 años y el periodo de gestación entre el primero y noveno mes. En ningún caso se eligió una mujer en el momento de dinámica de parto por presumir que en semejante situación existirían alteraciones importantes de determinadas fracciones lipídicas derivadas de los requerimientos energéticos crecientes.

En principio no se impuso ningún control de selección salvo los derivados de los criterios clínico-bioquímicos mencionados en el capítulo anterior con las modificaciones que la situación de embarazo normal puede imponer a los mismos. Dichos criterios quedan resumidos a continuación:

1º - Historia clínica y exploración: con objeto de descartar patología hepática, renal o metabólica de cualquier tipo. Fueron especialmente interrogadas sobre la incidencia de enfermedades en embarazos anteriores fundamentalmente alteración del metabolismo hidrocarbonado, enfermedad renal o ictericia. Se descartaron las que en el momento del estudio presentaban hipertensión arterial y las que durante el mismo hubieran sufrido tratamientos hormonales con menos de un mes de antelación a la toma de la muestra.

2º - No hubo valoración del índice de aumento de peso y no se consideraron excluyentes los edemas en ausencia de patología renal o cardíaca demostrada. Tampoco se consideraron las variaciones del hematocrito y de la hemoglobina, sobre todo las situaciones de déficit si la sideremia era normal y el descenso no estaba situado por debajo de 30 % y 10 gr. % respectivamente ya que es estimación general - que estas cifras pueden ser consideradas como límite inferior de la normalidad en situación de hipervolemia de gestación (65) (66) (67). Por similares razones tampoco se consideraron las variaciones de la velocidad de sedimentación globular.

3º - Determinación de glucemia basal: eliminando a aquellas mujeres con valores en ayunas superiores a 110 mg. %.

4º - En ninguno de los casos estudiados encontramos valores de ácido úrico superior a 8 mg. % y solamente una embarazada tenía una cifra de proteínas inferior a 6 gr. % - (5,9 gr. %) pero no fue descartada del estudio.

5º - Se tuvieron en cuenta los resultados que sistemáticamente se solicitan de serología para la lues descartando aquellos casos en los que fuera positiva.

6º - También se tuvieron en cuenta los resultados de los - análisis rutinarios de orina, descartando a aquellas mujeres que tuvieran proteinuria y elementos anormales en el sedimento urinario asociados a hipertensión arterial - y/o edemas periféricos.

Concluidos estos criterios fueron eliminadas 10 gestantes, casi todas ellas con alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado y otras por diferentes causas que no vieron al caso, quedando la muestra en 96 mujeres.

Aunque la idea original consistía en la práctica de - determinaciones lipídicas mensuales o al menos bimensuales a un número determinado de gestantes, el grado de absentismo fue tal que posteriormente las 96 mujeres fueron distribuidas en tres grupos de acuerdo con los trimestres de embarazo, siendo 17 el número de gestantes en el primer trimestre, 15 en el segundo y 63 en el tercero. Algunas mujeres están representadas en dos o incluso en tres trimestres diferentes.

Los métodos bioquímicos empleados en las gestantes fueron, por supuesto los mismos que para los grupos de población general practicando sistemáticamente cromatografía en capa fina de grasas neutras, valoración química de las diferentes fracciones lipídicas y estudio de lipoproteínas - mediante electroforesis en acetato de celulosa gelatinizado.

b) - METODICA ESTADISTICA.-

Considerando que la situación de embarazo es fisiológica, se procedió para los cálculos estadísticos de la misma forma que para los grupos de mujeres normales, aunque pensando que la elección de la distribución por trimestres podría proporcionar una gran dispersión de los resultados. - Por ello en principio procedimos al estudio de la media y de la desviación típica de cada trimestre por separado y a continuación, eliminando los valores por encima o por debajo de la media \pm dos desviaciones típicas () obtuvimos también una serie nueva que como en el caso anterior también se estudió para obtener una nueva media y una nueva desviación típica. Hicimos por último la depuración de los valores con los criterios de \pm una desviación típica, obteniendo la serie final con su nueva media y su nueva desviación típica.

Al concluir este trabajo descubrimos que ni el grado de depuración de las series era importante ni los valores finales diferían de manera patente con los de las series sin depurar, por lo que decidimos volver al punto de partida y trabajar con los grupos completos.

El estudio estadístico comprendió por tanto:

1º - Valoración de la media, varianza y desviación típica de los valores de cada trimestre por separado de acuerdo con las fórmulas expresadas en el segundo capítulo.

2º - Estudio de los grados de significación de cada parámetro lipídico entre primero y segundo, segundo y tercero y primero y tercer trimestre de embarazo.

3º - Estudio de los grados de significación entre cada trimestre de embarazo y los diferentes grupos de mujeres normales desde el de 5-10 años hasta el de 40-45 años.

Tanto en el segundo como en el tercero fue necesario aplicar la fórmula para estudio de grupos no iguales o valor de la "t" de Student independiente.

4º - Por último, procedimos a estudiar los grados de correlación o regresión lineal entre los valores de lípidos y/o lipoproteínas encontrados en los distintos trimestres de gestación obteniendo correlaciones para el primero, segundo y tercer trimestre.

De acuerdo con los resultados obtenidos se elaboraron tablas, gráficos y demás procedimientos de representación gráfica incluyendo naturalmente los que comparativamente podían ser útiles con relación a las mujeres normales de las edades mencionadas.

Comparamos por tanto las series depuradas de la población normal con las series no depuradas de los distintos trimestres de embarazo y justificamos esto porque la situación fisiológica del embarazo puede imprimir tal variedad al patrón lipídico que cualquier medio de selección es en cierto modo antinatural y por otra parte no hemos encontrado diferencias importantes entre las series sin depurar y las series depuradas en cuanto a valor de la media.

RESULTADOS.-

Expondremos los encontrados en los distintos trimestres de embarazo, las diferencias entre los mismos cuando estas existan y la relación con el patrón lipídico femenino normal entre los 5 y los 45 años. Seguimos el orden de exposición que fue ya utilizado en el capítulo anterior.

Lípidos totales.- (gráficos 1 y 16) (tablas 4 y 5)

La lipemia total es de 752 mg. % en el primer trimestre con una desviación típica de 128 mg. para las series no depuradas. Este valor, más alto que cualquiera de los encontrados en los casos normales, se incrementa en el segundo trimestre a 797 mg. con desviación típica de 128 mg. pero no existe significación con relación al anterior siendo el valor de la P 0.1. En el tercer trimestre encontramos un valor de 919 mg. % con desviación típica de 137 mg. y este incremento sí supone valor con significación estadística con relación al segundo trimestre con P 0.005 y con relación al primero de P 0.0001, lo que representa una progresión notable.

Con relación a las mujeres normales los valores del primer trimestre de embarazo supone un incremento con significación estadística para todos los grupos salvo para los valores encontrados entre los 10-15 años fase de la preme-

narquia y menarquia. En el segundo y tercer trimestre los valores de P con relación a los grupos normales es siempre 0.005 a 0.0001. La mujer embarazada tiene por tanto - una hiperlipemia que aumenta con el curso de la gestación y que sólo admite comparación con la mujer en la fase de - la menarquia.

¿En qué medida colaboran las demás fracciones lipídicas en el establecimiento de esta hiperlipemia?

Colesterol.- (gráfico 17) (tabla 5 y 6)

El colesterol total es de 234 mg. en el primer trimestre de gestación. Este valor aumenta en el curso de embarazo siendo en el segundo trimestre 270 mg. con un grado de significación estadística con relación al precedente de - P 0.01. En el curso del tercer trimestre los valores permanecen estables o incluso ligeramente más bajos con 267 mg. y un grado de dispersión de valores mayor. El grado de significación entre primero y tercer trimestre es de P 0.01.

Con relación a las mujeres normales, en el curso de la gestación encontramos valores mayores que en la fase de premenarquia y menarquia con grados de significación variables pero siempre superiores a P 0.005. No ocurre lo mismo con los valores existentes entre los 15-20 y los 20-25 años ya

que en estas edades los valores de colesterol total son si milares a los encontrados en el primer trimestre y sin - grados de significación estadística. Esto cambia con el -- aumento que existe en el curso de la gestación y a partir del segundo trimestre los valores de la misma son significativamente más alto que los de cualquier época de la vida normal con grados de significación de $P = 0.001$.

Podemos decir que la mujer gestante se hace ligeramente hipercolesterolémica precozmente y que los valores aumentan en el curso de la gestación teniendo similitudes los - encontrados en las mujeres entre 15 y 25 años, dato que nos parece importante puesto que en esta edad apreciamos el más alto porcentaje de mujeres embarazadas. El comportamiento por tanto entre mujer gestante y mujer en fase de premenarquia y menarquia es totalmente distinto en este parámetro lípidico.

En cuanto a la fracción esterificada del colesterol - pasa de ser el 66 % en el primer trimestre, 70 % en el segundo y 74 % en el tercero y en cifras absolutas es de -- 156 mg. %, 191 mg. % y 193 mg. %, progresión que tiene idéntica significación estadística que los valores de colesterol total. La situación es curiosa porque la mujer embarazada siendo hipercolesterolemica, inicialmente no aumenta - proporcionalmente su fracción esterificada de colesterol, - pero el aumento es progresivo en el curso del embarazo. -

Siendo la esterificación función de una enzima L.C.A.T. de origen hepático, esta progresa esterificación iría en - contra, como veremos en los comentarios, de las supuestas lesiones hepáticas que condicionarían la hiperlipemia de la gestación.

Triglicéridos.- (gráfico 18) (tablas 4 y 7)

Los valores iniciales de la mujer gestante son 156 mg. % con una desviación típica de 70. En los trimestres sucesivos los valores son de 191 mg. % y 211 mg. % podemos decir que en la evolución del embarazo existen pocas modificaciones en este valor lipídico y efectivamente no hay significación estadística entre los mismos.

Con relación a las mujeres normales los valores de - triglicéridos son significativamente más altos que los encontrados en el grupo de 5-10 años, pero son similares a - los encontrados en la época de la menarquía no existiendo significación estadística entre esta fecha y los trimestres primero y segundo. Sí la hay con relación a los valores del tercero, circunstancia que se debe a que en esta fase el - grado de dispersión de valores es mucho menor y aunque la cifra media es similar a la del primer trimestre el valor de la P 0.005 es significativo.

Con relación a otras épocas de la vida los triglicéridos del embarazo están notablemente aumentados salvo para los valores de los 35-40 años con los que no existen diferencias significativas, menos en el tercer trimestre en el que el valor de la P con relación a este grupo es 0.001.

Por tanto la mujer embarazada es hipertrigliceridémica igual que la mujer en la fase de menarquía e igual que la mujer normal a la edad de 35-40 años. No obstante los valores absolutos son solo moderadamente altos.

Fosfolípidos. - (gráfico 19) (tablas 4 y 8)

Este primer parámetro lipídico se manifiesta notablemente alto desde el comienzo de la gestación con 307 mg. %. Los valores permanecen estables en el segundo trimestre y no hay significación estadística entre los mismos, pero en el tercero aumentan de forma muy notable a 435 mg. con grado de significación con relación al segundo y primero de $P = 0.005$.

En las mujeres normales encontramos las cifras más bajas en los grupos de edad de 5 a 10 años y de 10 a 15 años con valores de 283 y 296 mg. que carecen de significación estadística con relación a los dos primeros trimestres de embarazo. En cambio el aumento producido en el tercero arroja un índice de significación con relación a todas las

edades incluidos los 5-10 y 10-15 años superior a $P = 0.0005$.

Podemos concluir diciendo que en la gestación la participación de los fosfolípidos plasmáticos en la lipemia total es sobresaliente demostrando un aumento creciente y que solo tiene parangón las cifras obtenidas en los grupos de la premenarquia y menarquia.

Ácidos grasos libres. - (gráfico 20) (tablas 4 y 9)

Los valores de ácidos grasos libres plasmáticos pueden considerarse estables durante toda la gestación. Las cifras de 0,85 mVal/l. en el primer trimestre, 0,77 en el segundo y 0,80 en el tercero son similares y carentes de significación estadística. Con relación a las mujeres no embarazadas estas cifras suponen un valor disminuido con relación al grupo de 5-10 años en el que su cifra de 1,09 mVal/l. con fiere significación al mismo con relación a cualquier trimestre con un valor de $P = 0.02$ para el primero y $P = 0.0005$ para el segundo y tercero. No existen diferencias significativas con relación a la fase de la menarquia y en cambio con relación a las mujeres normales entre 15-30 años apreciamos aumento significativo con valor de $P = 0.001$, pasada esta época las cifras encontradas son, hasta los 45 años, similares a las de la gestación.

Podemos resumir diciendo que los ácidos grasos libres plasmáticos en la mujer embarazada son menores en cantidad que durante la época prepuberal, similares a los de la época de la menarquia y a los encontrados después de los 30 años y muy superiores con relación a los valores encontrados entre los 15-30 años, dato importante ya que la edad media de nuestras embarazadas es de 27 años con una desviación típica de ± 5 .



Lipoproteínas.— (Fig. 8, 9 y 10)

Betalipoproteínas: (gráfico 21 (tablas 4 y 10) en el primer trimestre de embarazo nos encontramos con cifras relativamente bajas de 33 % y en el curso del mismo con un aumento a 38 % en el segundo trimestre y a 37 % en el tercero. La relación estadística entre los mismos es curiosa ya que no existe grado apreciable de significación entre primero y segundo y ni por supuesto entre segundo y tercero, pero si los hay entre primero y tercero posiblemente en virtud del menor grado de dispersión de los valores en este periodo.

Con relación a las mujeres normales, los valores de beta lipoproteínas se muestran altos con valor estadísticamente significativo (unicamente segundo y tercer trimestre) — con relación al grupo de 5-10 años, con valor de $P = 0.005$. Bajo el primer trimestre en relación a los 10-15 años con $P = 0.01$, y bajos con relación a los grupos comprendidos en

tre los 25 y 40 años con grados de significación variable que pueden ser apreciados en las tablas.

El comportamiento es como vemos muy desigual y por tanto difícil de resumir pero en esencia es importante valorar las cifras bajas encontradas prácticamente con relación a todas las edades en las cuales la mujer es fértil.

Prebetalipoproteína.- (gráfico 22) (tablas 4 y 11)

Los valores de esta fracción proteica de transporte - en las mujeres normales de 5 a 45 años oscilan entre el 11 % y el 18 %. En la mujer gestante existe un valor en el primer trimestre de 25,7 % con un importante grado de dispersión. En el segundo trimestre es de 21 % y de 27 % en el tercero. No hay variación estadísticamente significativa entre primero y segundo ni entre primero y tercer trimestre, en cambio las diferencias encontradas entre segundo y tercer trimestre confieren un grado importante de variación - $P < 0.01$.

Comparando estos valores con los encontrados en las mujeres no gestantes vemos que las diferencias son más acusadas con el transcurso de los años de tal modo que no existen diferencias significativas entre los dos primeros trimestres de embarazo y el grupo de 5-10 años. Las diferencias con el grupo de 10-15 son pequeñas con grado de signi-

ficación de $P = 0.01$, y entre el segundo trimestre y el valor encontrado entre los 20-25 no hay significación. En cambio según apreciamos en las tablas, prácticamente para todas las edades las diferencias son cada vez más notables con grados de significación estadísticamente crecientes sobre todo comparados con los valores del tercer trimestre. Tenemos pues que la mujer gestante adopta un sistema de transporte de lípidos que clásicamente se ha definido como hiperlipoproteínica tipo cuatro (IV), en espera naturalmente de los comentarios que se hagan con relación a las demás lipoproteínas.

Alfalipoproteínas.- (gráfico 23) (tablas 4 y 12)

Las alfalipoproteínas encontradas en el primer trimestre de embarazo son el 23 % del total. Esta cifra descendiendo en el segundo en porcentaje del 22,7 no diferencia del anterior y descende también en el tercer trimestre al 19 %. Hay pues en el curso de la gestación un descenso progresivo de estos valores que aunque no es notable adquiere grado de significación estadística cuando se compara el primero con el tercero con $P = 0.05$.

La mujer no gestante en términos generales es portadora de mayor tasa de alfalipoproteína y esta mayor tasa es más evidente entre los 10 y los 25 años existiendo grados importantes de significación estadística con los valores de

las gestantes. A partir de esta edad y hasta los 45 años - los valores son similares y sin significación estadística.

Los valores de alfa lipoproteína los encontramos disminuidos en la mujer gestante sobre todo con relación a las mujeres jóvenes de edad fecunda. La "lipoproteína femenina" parece que deja de serlo en esta circunstancia tan exclusiva de su sexo.

Prealbúmina. - (gráfico 24) (tablas 4 y 13)

Los valores de prealbúmina proteína transportadora de ácidos grasos, son de 16,17 y 15,7 % en los tres trimestres de embarazo. No existen diferencias pues entre los mismos y así lo demuestra el cálculo estadístico.

Estos valores son significativamente más bajos que los encontrados en la prepubertad con grado de significación importante y un valor de $P = 0.001$ con relación a los tres trimestres. Entre los 10-15 años los valores son similares y sin diferencias estadísticas, cosa que también ocurre entre los 15-20 años y 25-30 años con ninguna o escasa significación. Para el resto de la vida las diferencias son escasas y según puede verse en la tabla correspondiente los grados de significación son variables y pequeños. Pero algo ocurre con la prealbúmina que comentaremos a continuación

Grados de correlación entre diferentes parámetros lipídicos.- (tabla 14) (fotografía 13)

Empezando por la fracción lipídica que hemos dejado - en el apartado anterior, algo pasa entre el transporte de los ácidos grasos. En las épocas más jóvenes de la vida, - concretamente hasta los 35-40 años, en la mujer, las curvas de regresión muestran un paralelismo importante entre ácidos grasos y prealbúmina de modo que el índice de correlación es de 0,92. En la mujer embarazada que es portadora - de una tasa de ácidos grasos libres ligeramente superior a la mujer normal, los niveles de prealbúmina son en cambio más bajos y el cálculo del grado de correlación hace ver - que éste pasa de -0,35 en el primer trimestre a -0,09 y a 0,02 en el segundo y tercero. Con las reservas derivadas - del uso de un procedimiento matemático y sin que pueda tomarse como conclusión, es posible que el grado de movilidad y requerimiento de los ácidos grasos supere a la cantidad de transporte del sistema de las albúminas.

En cuanto a otras fracciones, la correlación lípidos totales colesterol, es superior en la mujer embarazada que en la no gestante pero este grado descende en el curso de la gestación al tiempo que la correlación lípidos totales fosfolípidos aumenta. También con las reservas impuestas - por el cálculo estadístico es posible que la contribución

del colesterol en la hiperlipemia de la mujer gestante sea progresivamente decreciente y en cambio la influencia de los fosfolípidos aumente durante el curso de la misma. En cambio es progresivamente creciente la correlación colesterol total colesterol éster como ya tuvimos oportunidad de ver - con antelación. Curiosamente la correlación lípidos totales triglicéridos es menor en la gestación que en la mujer normal, posiblemente indicando que el aumento del embarazo es solo relativo. Otras correlaciones estudiadas son difícilmente juzgables aunque llama la atención la pérdida de correlación fosfolípidos alfa lipoproteínas tan importante en individuos normales.

Tenemos pues que en el embarazo normal existe una hiperlipemia absoluta de la que en mayor o menor grado participan todas las fracciones lipídicas siendo sobresaliente la influencia de los fosfolípidos sobre la misma y más discreta la influencia del colesterol total y de los triglicéridos.- En cuanto a las lipoproteínas, la mujer gestante adopta un tipo IV en el transporte de los lípidos y la fracción prealbumina parece no ser proporcional a la cantidad de ácidos grasos existentes.

C A P I T U L O -IV

Estudio de la actividad lipolítica postheparinica en el
embarazo

Introducción y propósito

Material - Métodos

Resultados

INTRODUCCION.-

Se planteó la posibilidad de la determinación de la actividad lipolítica postheparina una vez conocidos los resultados del patrón lipídico femenino normal y las alteraciones que aparecían en el curso del embarazo con desarrollo de una hiperlipemia que de acuerdo con la clasificación de Frederikson sería un tipo IV debido a que de todas las fracciones lipoprotéicas las prebetalipoproteínas son las únicas que presentaban un aumento evidente. Personalmente preferiría referirme simplemente al aumento de prebetalipoproteína en lugar de encasillar todo el conjunto de modificaciones dentro de la fría denominación de una cifra, puesto que además la hipertrigliceridemia que debería ser el comparsa obligado de dicho tipo IV no me parece ser el rasgo más representativo de esta hiperlipemia de gestación.

El hecho es que existe un aumento de la prebetalipoproteína transportadora y que esta forma peculiar de hiperlipemia puede presentarse en sinnúmero de procesos tanto congénitos como adquiridos y que la causa que desencadena esa hiperlipemia no está clara, en muchas ocasiones se reciben informes contradictorios y posiblemente obedezca a la acción de más de un agente alterativo (68).

Pasando revista a las posibles causas de aumento de las lipoproteínas de muy baja densidad o prebeta nos encon

tramos con que es sabido que el nivel plasmático de triglicéridos depende del equilibrio entre la salida de prebetalipoproteína procedente del hígado y la salida de los triglicéridos de las prebetalipoproteínas de la sangre.

Las causas que pueden ser responsables de un incremento en la producción de prebetalipoproteína pueden ser primarias y relacionadas con los procesos que aumentan la síntesis de otros péptidos, o pueden ser secundarias y a este respecto recordamos que durante la ingestión de anovulatorios se ha descrito un aumento de síntesis hepática de prebeta (69). La mayor síntesis de triglicéridos hepáticos -- puede ocurrir en numerosas circunstancias, como son la mayor síntesis de ácidos grasos procedentes de hidratos de carbono, lipomovilización acentuada o menor oxidación de ácidos grasos en el hígado todo ello derivado de incremento de la dieta hidrocarbonada (70) (71), resistencia periférica a la acción de la insulina (72) o acción antilipolítica periférica de la insulina (73).

Además de estas causas de aumento de síntesis de proteína transportadora o de triglicéridos transportables podrían existir y de hecho existen, fenómenos de disminución de degradación de los triglicéridos circulantes. Esta lentitud de los procesos degradativos podrían deberse a alteraciones estructurales de los componentes proteicos de la prebeta, fenómeno hasta ahora no demostrado en ningún caso,

o bien a alteración de los sistemas enzimáticos que en algún modo intervienen en su degradación, L.C.A.T. o L.P.Lipasa. Aunque las prebetalipoproteínas son mal sustrato para la acción de la L.C.A.T., con anterioridad en el primer capítulo se expuso la acción de la misma sobre las partículas que constituyen la secuencia de quilomicrones-prebeta y por otra parte la L.C.A.T. al parecer también activaría la transferencia de ésteres de colesterol desde las α a las β y a las prebetalipoproteínas (74). A nosotros nos resultaría chocante hablar de déficit de síntesis hepática de lecitín-colesterol-acil-transferasa en una situación como el embarazo en la que asistimos a un progresivo incremento de la fracción éster sobre el porcentaje del colesterol total.

Por esta razón y por facilidades de realización técnica elegimos las determinaciones de actividad lipolítica posthepatínica (A.L.P.H.) como prueba que posiblemente contribuiría a aclarar el posible mecanismo de este tipo de hiperlipoproteinemia. Hay información de resultados totalmente normales de esta actividad enzimática en pacientes con tipo IV de hiperlipoproteinemia (75) mientras que otros autores, algunos incluso concretando el embarazo como causa etiológica del trastorno (76) demuestran la existencia de un déficit en esta actividad enzimática que naturalmente podría ser responsable de la hiperprebetalipoproteinemia.

MATERIAL Y METODOS.-

Recordemos brevemente el mecanismo de acción del sistema enzimático conocido como L.P.Lipasa y que hidroliza los triglicéridos así como los di y monoglicéridos, siendo cada acción dependiente de un fermento diferente e incluso la lipasa de los triglicéridos puede que constituye un conjunto de fermentos de prodecencia variable. La inducción "in vivo" de la actividad de la L.P.Lipasa afecta al desplazamiento de las fracciones proteicas desde las lipoproteinas de densidad muy baja o prebetalipoproteinas hasta las de densidad baja o beta y posteriormente hasta las de densidad alta o alfa. (Figura 5). Al tiempo que se realiza esta traslación los triglicéridos sufren un fenómeno de hidrolisis con la consiguiente liberación de ácidos grasos libres que aumentan su concentración plasmática.

Tanto la acción de desplazamiento de las apoproteinas desde las prebeta a las beta y a las alfa, como el grado de liberación de ácidos grasos libres puede ser medido. El primer fenómeno por medio de procedimientos de valoración de propiedades fisicoquímicas de las lipoproteinas y el segundo mediante la determinación química de ácidos grasos libres plasmáticos.

Dado que la heparina es un activador de estos sistemas enzimáticos, la administración de la misma puede desencade-

nar las reacciones que demuestren la integridad o defecto del sistema. Se usa con fines de investigación clínica la heparina a dosis de 0,1 mg. por kg. de peso aunque como veremos esta dosis standar no es aceptada unánimemente.

Se eligieron 15 mujeres embarazadas del segundo y tercer trimestres que fueron sometidas a los mismos criterios de normalidad biológica que el resto de las gestantes estudiadas desde el punto de vista lipídico. Todas ellas comprendidas entre los 20 y 30 años de edad. También se solicitó la colaboración de 15 mujeres no embarazadas sometidas a los mismos controles de normalidad clínica y biológica y como requisito indispensable no tomadoras de anovulatorios al menos desde cuatro meses antes de la realización de la prueba.

Las extracciones de sangre se realizaban siempre entre las 8 y las 9 horas y se exigía un periodo de ayuno nocturno no inferior a las 12 horas. La metodología de la prueba con ligeras modificaciones fue la descrita por Frederikson (75) y los pasos obligados fueron los siguientes: se colocaba a las candidatas en situación de reposo durante un periodo de 15 minutos antes de la extracción y previo pesaje de las mismas, se obtenía sangre por punción venosa (5cc.) que se vertía cuidadosamente en tubos heparinizados y después de agitación se centrifugaba y se dejaba el plasma en nevera a 10° hasta el momento de las determinaciones. Inmediatamente a la extracción y usando una vena distinta del ante-

brazo se inyecta heparina a la dosis de 0,1 mg./kg. de peso corporal. Y a los 10 minutos y a ser posible también de una vena distinta de las anteriores se extraía sangre y se procedía con ella exactamente igual que con la primera muestra. Antes de las determinaciones se dejaba enfriar el plasma a la temperatura de la habitación.

El procedimiento empleado para la determinación de ácidos grasos libres ha sido el mismo referido en el capítulo segundo "Métodos Analíticos"

La actividad lipolítica postheparinica (A.L.P.H.) se expresa en microequivalentes de ácidos grasos por mililitro y por minuto después de hallar la diferencia existen entre los ácidos grasos determinados a los 10 minutos de obtenidos antes de la administración de la heparina.

Para el cálculo estadístico, media y desviación típica de los valores basales y postheparina de las mujeres no gestantes y media y desviación típica de los basales y postheparina de las mujeres embarazadas se emplearon los mismos cálculos descritos en el capítulo segundo Metodología Estadística, pero al estudiar los grados de significación puesto que se trata de un estudio de dos series de igual número de casos se empleó la fórmula para el hallazgo de la t dependiente

$$t \text{ dep.} = \frac{\bar{X} - \bar{Y}}{\sqrt{\frac{\sigma_x^2 + \sigma_y^2 - 2r \sigma_x \sigma_y}{n}}}$$

en donde:

\bar{X} = media de mujeres normales

\bar{Y} = media de mujeres embarazadas

σ = desviación típica

N = número de casos

r = coeficiente de correlación o regresión lineal

De acuerdo con los resultados obtenidos se elabora un gráfico y se hacen los comentarios pertinentes en apartados sucesivos.

RESULTADOS.-

Las mujeres no gestantes presentaban unos valores medios basales de ácidos grasos libres de 0,57 mVal/litro con una desviación típica de $\pm 0,2$ y a los 10 minutos de la administración de heparina la media de ácidos grasos es de 0,76 con desviación típica de $\pm 0,22$. Esta diferencia expresada en microEq/ml/m. supone una media de 0,176 microEq con desviación típica de 0,04 y unos valores extremos de - 0,130 a 0,270 microEq/ml/m. (Gráfico 25)

La mujer embarazada presenta unos valores basales medios de ácidos grasos libres de 0,74 mVal/litro con desviación típica de $\pm 0,25$ y después de la administración de heparina los valores son 0,88 con desviación típica de $\pm 0,26$. La expresión de la diferencia entre estos valores en microequivalentes por mililitro y minuto supone una media de 0,194 con desviación típica de $\pm 0,05$. (Gráfico 25)

Podemos decir que la mujer embarazada muestra una actividad lipolítica después de la heparina ligeramente mayor que la mujer normal pero llevados estos valores a criterios estadísticos se demuestra que el grado de significación es muy bajo con $P > 0,1$. No puede decirse por tanto que en la mujer gestante exista un defecto de la actividad lipolítica postheparina, sino que incluso aparece un porcentaje mayor de ácidos grasos tras el estímulo inductor de la L.P.Lipasa.

C A P I T U L O V

ANALISIS Y CRITICA DE LOS RESULTADOS

1º - La población femenina normal

2º - La fase de la premenarquia y menarquia

3º - La mujer gestante

4º - Las hormonas estrogénicas y gestágenas exógenas

ANALISIS Y CRITICA DE LOS RESULTADOS.-

12 - La población femenina normal.-

Uno de los aspectos, a nuestro juicio, más importantes del trabajo matriz y que por tanto merece un comentario preliminar, ha sido el de la elección del contingente a estudiar, su distribución por edades y su diferencia en cuanto a sexos, así como la inclusión en el mismo de individuos desde el primer año de su vida hasta los 70 años.

Aunque mi intención no es hacer un análisis comparativo amplio con otros procedimientos u otros estudios sobre lípidos en población normal, es necesario que resalte que casi todos los autores dedicados a esta función suelen hacer distribución por decenas de años, muchas veces empezando desde los 20 o como mucho desde los 15 (77) (78) (79) - (80) (81) siempre con clara diferenciación entre sexos. - Frederikson inicia su estudio desde los primeros años pero hace una inclusión indiferenciada de todas las edades desde los 0 a los 20. El estudio prospectivo de Carlson comienza a los 15 años de edad y hace una distribución de los grupos de 5 en 5 años y curiosamente llama la atención que en sus comentarios sobre la evolución de la colesterolemia encuentra en las mujeres jóvenes entre 15 y 20 años cifras más altas que en el varón y que a partir del quinquenio siguiente los valores se igualan. Al margen de los comenta--

rios que sobre similitudes o diferencias de resultados puedan surgir, traigo éste aquí por ser coincidente con uno - de los hallazgos que nos ha permitido la distribución por quinquenios desde edad temprana de la vida.

Si imagináramos que nuestro estudio estuviera hecho - al modo tradicional, un simple análisis de curvas y de valores permitiría deducir que la transformación sufrida por los resultados verdaderos daría lugar a la aparición de una serie de valores que progresiva y lentamente irían aumentando a lo largo de la vida. Las curvas carecerían de inflexiones o éstas serían tan pequeñas que carecerían de valor estadístico entre grupos contiguos. Tal y como se ha practicado podemos afinar más en la dinámica del metabolismo lipídico. Existen cambios relacionados con la edad, unos muy notables y prácticamente desconocidos que son los que se presentan tanto en el varón como en la mujer en las épocas prepuberal y puberal, otros lentamente progresivos, y en determinados momentos de la vida inflexiones positivas o negativas que naturalmente tendrán una razón endógena - aunque no siempre sea fácilmente demostrable.

Al llegar a esta edad crítica que preferimos comentar junto con los resultados obtenidos para las mujeres gestantes, podemos decir que la mujer joven entre los 15 y los 25 años es, en términos comparativos, francamente hipolipémica y que esa hipolipemia se hace a expensas de todas las frac-

ciones químicas salvo el colesterol que en nuestro estudio alcanza los niveles más altos de toda la vida femenina. Hay pocas documentaciones en este sentido puesto que los estudios masivos hacen especial referencia a las fracciones colesterol y triglicéridos, pero algunos autores (82) encuentran valores de lípidos totales ligeramente superiores a los encontrados por nosotros. Antes comentamos que Carlson manifestaba valores de colesterol total ligeramente superiores en la hembra joven que en el varón. Este aspecto también comentado por nosotros antes y que no puede deberse a causas exógenas, dietas de adelgazamiento, ingesta de anovulatorios, etc., puesto que representaría matemáticamente por unos grados de dispersión de los valores mucho más acentuados, no lo encontramos repetido en ningún otro estudio (83). En grandes series (84) a la citada anteriormente (83) y en otras más existentes (85) (86) (87) (88) (89) se correlacionan los valores de colesterol con la edad, indicando algunos autores la existencia de un incremento progresivo desde los 20 a los 60 años que algunos (Keys) concretan en un porcentaje de aumento de un 2,3 % anual, otros resaltan las diferencias encontradas en relación con el desarrollo social y económico de los grupos encuestados, y casi todos encuentran diferencias entre sexos indicando que la mujer tiene unos niveles de colesterol un 20 % inferiores a los del varón.

En nuestra serie los niveles de colesterol femeninos son aproximadamente un 10 % inferiores a los del varón desde los 30 a los 60 años, son considerablemente mayores antes de esa edad y lo mismo que señalan otros grupos (90) (78) - hay una regresión en las edades límites de la vida. En cuanto al colesterol esterificado también encontramos cifras - absolutas y relativas más altas entre los 15-25 años lo que quiere decir que la capacidad de esterificación del colesterol es máxima a esa edad y que posteriormente decrece para mantenerse constante hasta las edades finales de la vida.

Haciendo abstracción de los valores de triglicéridos encontrados en las edades más tempranas de la vida, en nuestras mujeres apreciamos unas cifras bajas entre los 15 y los 25 años pero siempre por encima de los 100 mg. (tabla 1) y a partir de este momento existe un ascenso progresivo de tal modo que los valores encontrados superan los 150 mg. %. Al final de la vida se aprecia un descenso y en conjunto los valores femeninos son algo mayores que los presentados por el varón. Las cifras encontradas en otras publicaciones, son sensiblemente menores que las muestras oscilando entre 80-140 mg. para los individuos adultos (79) (80) (81) (91) diferencia que puede ser atribuida a diferentes técnicas bioquímicas de determinación.

Pero los valores de triglicéridos plasmáticos a diferencia de los valores de colesterol que tienden a permanecer -

estables durante el curso del día e incluso difícilmente modificables con procedimientos dietéticos, ejercicio, etc., - pueden alterarse por numerosos influjos exógenos, y a este - respecto está bien documentada la influencia de la actividad física (94) (95) situaciones de sobrepeso (83) (96) y sobre todo cuando el sobrepeso se asocia a una intolerancia hidrocabonada aún cuando ésta sea clínicamente no manifiesta (97). Esto, unido a otros muchos factores de cambio en esta fracción lipídica hacen que una determinación aislada y controlada por los muchos condicionamientos que impone un estudio sistemático de población, sea de escaso valor salvo en el caso de notables alteraciones acompañadas de cambios persistentes de las lipoproteínas transportadoras.

Los valores de fosfolípidos en nuestras mujeres adultas oscilan entre 180 y 220 mg. %. Existe poca documentación al respecto en grandes series de estudio lipídico dado que se le atribuye un papel poco importante en el desarrollo de lesiones vasculares. No obstante está sobradamente demostrada la presencia de depósitos de fosfolípidos en las paredes arteriales. Wagener (98) aporta unas cifras medias de 150 a 250 mg. % sin diferenciación sexual y Frederickson (79) les atribuye un papel de detergente biológico que estabiliza la interfase agua-grasa existente entre las lipoproteínas y el plasma. Son transportados por las alfa lipoproteínas y la relación lecitina/esfingomielina en las mismas es de 0,2.

Los valores encontrados en nuestras mujeres de edad adulta son considerablemente más bajos que los de los varones y también mucho más estables. Como dato llamativo encontramos el enorme descenso que con relación a todas las edades se presenta entre los 15 y los 25 años, fenómeno que vemos aparecer al analizar el comportamiento de otras fracciones.

No hacemos ningún comentario sobre los valores de ácidos grasos en este momento puesto que nos parece más adecuado insistir algo sobre su relación con las albuminas transportadores.

En cuanto a las fracciones de lipoproteínas, nuestros valores son para la betalipoproteína y expresado en porcentaje del 35 % al 47 % con valores más bajos en las edades más jóvenes (siempre descartamos de las comparaciones los hallazgos de la fase de premenarquia y menarquia) y con un progresivo aumento en el curso de la vida que adquiere valores máximos entre los 40-45 años. Desde esta edad existe un lento descenso hasta las edades límites del estudio. Con relación a los varones podemos decir que la tasa de betalipoproteínas es similar en los dos sexos.

La prebeta lipoproteína oscila en nuestro estudio entre el 11 % y el 18 % valores inferiores a los encontrados en el

varón y sin las inflexiones positivas que este sufre en determinadas épocas de la vida. Las tasas menores las encontramos entre los 25 y 40 años y tanto antes como después los valores son más altos.

Las cifras de alfa lipoproteína después de los 25 años son bastante estables alrededor del 25 % y en los grupos de 20 a 25 años encontramos las cifras más altas, señalamos también aquí la coincidencia de estos valores altos de alfa con relación a los de colesterol esterificado encontrados en las mismas edades, situación coincidente con la determinación del colesterol de las alfa lipoproteínas hecha por Frederickson (79) aunque él encuentra pocas diferencias en los distintos grupos de edad y entre los dos sexos. Realmente en las curvas de regresión de valores existen pocas diferencias entre los que representan a las mujeres y los que expresan los resultados de los varones, sobre todo después de los 25 años.

Los valores de prealbúmina oscilan entre el 11 % y el 23 % siendo la distribución de los mismos lentamente decreciente desde las edades medias de la vida hasta las edades finales en las que se aprecia una notable caída (¿defecto de síntesis de albumina?) hemos visto como la correlación entre ácidos grasos y prealbúmina es casi lineal para todas las edades jóvenes en ambos sexos y como esa correlación va perdiéndose a lo largo de los años (¿defecto en la síntesis de albúmina?).

Con relación a estos resultados expuestos, los hallazgos de otros autores no son fácilmente comparables por las razones que a continuación exponemos. En primer lugar el procedimiento utilizado por nosotros, electroforesis en acetato de celulosa gelatinizado, no es seguramente el de empleo más difundido. Desde el punto de vista de estudio de las dislipemias según la clasificación de Frederickson la fracción transportadora de ácidos grasos no es importante, aunque desde nuestro punto de vista y según ha podido irse desprendiendo del texto, la tiene y mucha. Realmente lo que interesa y lo que constituye la práctica en los laboratorios clínicos es la realización de una técnica que permita la separación de quilomicrones, betalipoproteínas, prebetalipoproteínas y alfalipoproteínas. Esto se consigue utilizando papel como soporte según el procedimiento inicial de Lees y Hatch (17) o bien en gel de agarosa-almidón, (99) con fraccionamiento de quilomicrones, beta, prebeta y dos fracciones alfa o en gel de agarosa (100) con la que se consiguen quilomicrones. beta, prebeta y alfa.

El porcentaje de prealbúmina (11 a 23 %) encontrado por nosotros en el grupo de mujeres normales aunque naturalmente reduce proporcionalmente la valoración del resto de las fracciones lipoproteicas obtenidas por electroforesis, no constituye un obstáculo insalvable a la hora de establecer comparaciones con los datos encontrados en la literatura. Podríamos traducir nuestras cifras a valores absolutos, y de esta for-

ma los hemos expuesto en otras ocasiones (4), o bien traducir a porcentajes los valores de otros autores. De esta forma vemos que en población del norte de Europa los valores para beta, prebeta y alfa son semejantes a los presentados por nosotros con la salvedad de la falta de discriminación de los datos correspondientes a las edades más jóvenes de la vida que por su indudable personalidad nosotros pensamos incluir en grupo aparte y que en dichos estudios no vienen representadas (101) (80) (81) Ewing A. y colaboradores encuentran también valores similares en población americana en un exhaustivo estudio de las características de las lipoproteínas (102). Pero el problema surge a mi modo de ver cuando en la valoración de las cifras obtenidas ya sea en individuos normales como en personas supuestamente patológicas no se encuentra una clara definición de normalidad. Ciertamente que la anormalidad en materia de metabolismo lipídico viene dada por la presencia de una alteración cuantitativa en una proteína transportadora y su correspondiente fracción transportada, o incluso por el déficit de alguna fracción derivada de un trastorno enzimático que impide el traslado normal de apoproteínas de una fracción a otra (103), pero la cuantificación de ese déficit o de ese aumento parece ser sistemáticamente eludida por numerosísimos autores que se preocupan tanto del aspecto clínico como de los problemas terapéuticos de las hiperdislipemias (104) (105) (106) (107).

Naturalmente no podemos esperar a la aparición de ano--

mallas apreciables por la simple inspección del suero, sea - en fresco o tras conservar en nevera para emitir un veredicto en un terreno tan movedizo y tan variable con la edad y - con numerosas influencias de origen hormonal como es el de - los lípidos. Y nos parecen adecuados los criterios de considerar hiperlipémicos de tal o cual grupo a aquellos individuos que tengan una fracción lipídica por arriba del 90 % de percentil con relación a su edad y a la fracción considerada, siempre y cuando esto se traduzca por la correspondiente alteración en la lipoproteína o lipoproteínas transportadoras.

Al disponer de muestreo propio de la población y estudios en diferentes condiciones fisiológicas o patológicas, - creo que podríamos hablar de individuos hiperlipémicos y de situaciones hiperlipémicas. Serían individuos hiperlipémicos aquellos no incluidos en los valores normales propios de su edad con el correspondiente reflejo anormal electroforético, es decir los individuos no comprendidos entre los valores de la media más-menos una desviación standar para cada parámetro a estudiar. Y serían situaciones hiperlipémicas aquellas que aún siendo normales para un grupo completo de población por encontrarse dentro de una situación fisiológica, resultan anormales con grados de significación estadística superior - al 5 % o al valor de $p < 0,05$ si se las compara con los valores de la población en edades similares o contiguas pero que no soportan esa condición de fisiología normal "añadida". Y con esto queremos referirnos a las peculiares característi-

cas de las cifras encontradas en la situación de maduración sexual fundamentalmente en la mujer y en el embarazo normal.

2º - La fase de la premenarquia y menarquia. - (grf. 14 y 15)

Esta situación podemos incluirla dentro de la definición emitida con anterioridad de hiperlipemia colectiva o - "situación de hiperlipemia con relación al patrón normal lipídico para el resto de las edades femeninas. Vemos que los valores de lipemia total adquieren prácticamente su punto - más alto a esta edad, solo comparables a los encontrados en las edades entre 50-55 años y que existe una diferencia notable con relación a todas las demás épocas de la vida. El - aumento que se inicia ya en la época prepuberal continúa en la fase puberal. Comparando con los valores masculinos, en es tos, el aumento prepuberal se ve truncado en la pubertad. - Con el colesterol total y esterificado ocurre en cambio algo muy distinto puesto que en ambos sexos existe una disminu- ción de los valores. Para el resto de las fracciones lipídi- cas existe un comportamiento peculiar en estas fases de la - vida y en ambos sexos, y así los triglicéridos prácticamente estables en la prepubertad femenina aumentan considerablemen- te en la fase puberal mientras que en el varón existe ascen- so desde el comienzo que se acrecienta en la segunda fase si bien en menor grado. Es muy llamativo el comportamiento de - los fosfolípidos que adquieren valores altísimos de 286 y - 296 mg. en estas fases en el sexo femenino mientras que en el varón el ascenso prepuberal se ve interrumpido en la fase puberal de igual manera que veíamos en la lipemia total. Y los ácidos grasos libres están notablemente aumentados en --

los dos sexos y de forma paralela en la primera fase y sufren un ligero descenso en la segunda.

Podríamos resumir diciendo que ésta, aún en entredicho, hiperlipemia femenina de la época puberal se caracteriza por un aumento de la lipemia total con aumento de las fracciones lipídicas metabólicamente más dinámicas: triglicéridos y fosfolípidos, lo que secundariamente ocasiona una mayor tasa plasmática de ácidos grasos libres. En el varón los aumentos de la lipemia, triglicéridos y fosfolípidos que se aprecian entre los 5-10 años y de forma paralela a la mujer, se ve truncado en la época comprendida entre los 10-15 años existiendo no obstante el paralelismo señalado para el aumento notable de los ácidos grasos libres.

Todo esto traducido a lipoproteínas transportadoras de muestra la existencia de un patrón lipoproteico que pudiéramos denominar no congruente al menos en el sexo femenino puesto que una hipertrigliceridemia que alcanza 189 mg. no se acompaña del correspondiente aumento de la fracción pre-beta lipoproteína. En cambio, el varón que en la misma época tiene unos niveles plasmáticos de triglicéridos de 143 mg. % muestra una hiperprebetalipoproteinemia de 28 % lo que supone un ascenso absoluto y significativo con relación al valor alcanzado en cualquier momento de su evolución. La hiperlipemia de la mujer en fase prepuberal y puberal a expensas de -

las fracciones mencionadas es transportada fundamentalmente por alfa lipoproteína y por fracción prealbúmina. El varón - en cambio muestra un aumento marcado de prebetalipoproteína y prealbúmina.

¿Qué acontecimientos endocrinos pueden condicionar estas alteraciones lipídicas en ambos sexos?. La actuación de las gonadotropinas hipofisarias en el desencadenamiento de los cambios puberales no necesita ningún comentario aclaratorio. La hormona folículo-estimulante (FSH) estimula el crecimiento folicular y la hormona luteinizante (LH) produce la ovulación del folículo madura. Y la actividad de secreción estrogénica parece más intensamente desencadenada por la LH que por la FSH, aunque la combinación de ambas hormonas muestra una eficacia superior. (109) La secuencia de acontecimientos sería naturalmente una aparición de secreción de hormonas FSH y LH en cantidades mensurables pero sin que exista un patrón típico de secreción en la época prepuberal, aunque las cifras demostradas por diversos autores son semejantes - a las halladas en la fase postpuberal y la actividad del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal se muestra como operativo desde edades muy tempranas (110) (111).

Aunque algunos autores sitúan el comienzo de la producción de gonadotropinas alrededor de los 4-5 años (112) (113) siguiendo a Widholm (114). La secreción de gonadotropinas es mensurable en cantidades apreciables desde los 7-8 años de-

edad siendo los valores de FSH en suero de 1 mg./ml. y -
aumentando progresivamente hasta casi 2 mg./ml. hasta la -
edad de 13 años, fecha en que sitúa la menarquía verdadera.
En estos momentos existe una disminución de los valores con
relación a los de la premenarquía y posteriormente se estabi-
lizan hasta la edad de 20 años. Los niveles que demuestra -
para la LH son similares y en cuanto a la secreción estrogé-
nica, se inicia prácticamente a la misma edad aumentando por
impulsos hasta los 63 años y posteriormente alcanza niveles
plasmáticos superiores a los 10 mg./24 horas en plasma. Na-
turalmente no todos los estrógenos detectables son de origen
ovárico puesto que la secreción adrenal también es importan-
te en esta época de la vida. En cambio los niveles de pro-
gesterona notablemente bajos en la época prepuberal, alrede-
dor de 0,1 mg./ ml. y con niveles bastantes constantes ascien-
den notablemente después de la primera menstruación y alcan-
zan sus valores máximos dos años después de la misma.

En cuanto al varón no parece que existan diferencias -
en cuanto a precocidad y cantidad de secreción de hormonas -
gonadotropinas con relación a la mujer (115), pero la secre-
ción de estrógenos en las fases prepuberal y puberal no supo-
ne ni el 5 % de los valores alcanzados por la hembra (109),
siendo a partir de los 9 años aproximadamente cuando estas
hormonas gonadotrópicas y la hormona estimulante de las cé-
lulas intersticiales, activan la producción testicular de an-
drógenos que se mantiene con crecimiento continuo hasta la

fase adulta y presentando un ritmo de secreción preferentemente nocturna hasta los 15-16 años.

Tenemos pues, hechos de sobra conocidos, una secreción precóz y común para ambos sexos de hormonas gonadotropas, y una diferenciación que es notable ya a partir de los 10 años con secreción fundamentalmente estrogénica en la mujer y de secreción de testosterona en el varón.

3º - El embarazo.

Hemos definido la situación lipémica del embarazo como la hiperlipemia total y progresiva. Es pues una de esas situaciones consideradas en conjunto, como "situación hiperlipémica" por estímulo fisiológico o correlación fisiológica.

El grado y la secuencia de participación de las distintas fracciones es variable existiendo por ejemplo una hipercolesterolemia precoz y progresiva con grado creciente del porcentaje de esterificación del colesterol, una hipertrigliceridemia también progresiva desencadenada durante el primer trimestre y estabilizada en el tercero. que aunque alcanza valores de 211 mg. hemos considerado que representa un porcentaje de incremento con relación a la lipemia total no demasiado importante, y un aumento de los fosfolípidos muy notable sobre todo en fases tardías de la gestación. Hemos supuesto que los niveles de ácidos grasos libres plasmáticos altos en relación a las edades medias de la vida pueden suponer un intercambio acelerado de los mismos por las exigencias metabólicas de la preñez.

Con relación a las lipoproteínas hemos visto como la fracción transportadora de los ácidos grasos o prealbúmina - posiblemente no se muestre eficaz ya sea por el rápido aumento de los mismos en plasma o ya sea porque exista alguna dificultad en la síntesis de la misma. Para el resto de las

fracciones y de acuerdo con la clasificación tradicional de Frederickson, la mujer gestante padece un tipo similar al - IV de hiperlipoproteinemia por incremento de la fracción pre betalipoproteína y reducción prácticamente del resto de las fracciones.

Con relación a otras estadísticas en conjunto los hallazgos pueden considerarse similares. En el estudio ya tradicional de Russell Alvarez y colaboradores (117) hacen especial referencia a los valores de lípidos totales. Colesterol éster y libre y fosfolípidos encontrando en las primeras semanas de la gestación valores por debajo de los testigos normales para todos los parámetros estudiados, circunstancia que no aparece en nuestros casos en los que el ascenso de - fosfolípidos por ejemplo es intenso precóz aunque sea en los estadios finales cuando más evidente resulta. Otros autores (118) (119) (120) (121) (122) (123) obtienen en esencia resultados similares resaltando las concordancias demostradas por Johanson (120) quien señala importantes alteraciones del orden de las expuestas por nosotros e indica la posibilidad de cambios en las fracciones lipídicas transportadas por las diferentes lipoproteínas cosa que puede estar de acuerdo con los hallazgos de ausencia de correlación entre diferentes - parámetros lipídicos de relación tradicional en nuestro estudio.

Las posibles causas de esta hiperlipemia de gestación son analizadas por todos los autores. La posible disminución de la actividad lipolítica postheparina (76) (124) es una teoría sugestiva pero aunque en algunos casos como los enunciados se describe tal alteración, los estudios realizados en nuestro medio muestran una actividad postheparínica dentro de límites normales. También han sido invocadas alteraciones de la función hepática con signos de colostasis, pero los estudios en embarazadas normales no permiten encontrar signos bioquímicos importantes de tal alteración, y cuando se presentan de forma ostensible las alteraciones del patrón lipídico son de signo distinto al encontrado en la gestación normal con aparición lipoproteína-X asociada siempre a descenso de la fracción alfa y prácticamente sin modificación en las prebetalipoproteínas (120). La posible relación con el aumento de hormona del crecimiento durante el embarazo también ha sido considerada.

Nosotros creemos que disponemos de un modelo experimental de hiperlipemia inducida por hormonas y que es de naturaleza fisiológica y de múltiples modelos experimentales de hiperlipemias inducidas por preparados gestageno-estrogénicos ya sean administrados con fines de estudio con objeto de valorar las modificaciones que inducen en distintas fracciones lipídicas de individuos normales o que padecen diferentes tipos de hiperlipemia, o ya sea en mujeres normales que toman el preparado con fines anovulatorios y en las que los

estudios sistemáticos demuestran alteraciones del patrón lipídico normal.

La mujer embarazada tiene un patrón hormonal característico consistente en el progresivo y rápido aumento de hormona gonadotropina coriónica durante el primer trimestre de la gestación. Es lo que puede denominarse fase placentaria de la gestación (109) y que comprende el primer trimestre de la misma desapareciendo también rápidamente dicha hormona que se mantiene en cantidades insignificantes durante el resto de la preñez (125) (126). A partir de este momento (fin del primer trimestre) los valores de estrógenos y progesterona que habían permanecido casi ausentes sufren un incremento progresivo que llega al final de la gestación (126) (127), incremento que persiste con escasas modificaciones durante el momento del parto (128).

Tenemos pues, que el comportamiento hormonal de la mujer embarazada es similar a la de la fase premenárrquica y menárrquica dado que la gonadotropina coriónica se comporta como luteinizante y luteotrófica. Pero la tasa de secreción hormonal es diferente en las dos situaciones. Durante el período de desarrollo sexual los valores de secreción de hormonas gonadotrópicas son continuos y con las cifras anteriormente mencionadas y las secreciones de estrógenos y progesterona son bajas en proporción a los que se alcanzan en el momento de la primera menstruación. A partir de este fenómeno gene--

ralmente se asiste a una fase de ciclos anovulatorios expon-
taneos que desde el punto de vista hormonal se caracterizan
por secreción de hormonas hipofisarias en proporción menor -
que en las situaciones de ciclos normales de la mujer adulta.
Como en ésta, tanto la secreción de gonadotropinas como la -
secreción de pregnandirol y los diferentes estrógenos natura-
les (estriol, estrona, estradiol) además alcanzan una pro- -
porción considerablemente menor son también secreciones de -
carácter cíclico, con máximo de gonadotropinas y estrógenos
en la mitad del ciclo menstrual y máximo de secreción de pro-
gesterona a partir de la segunda mitad del mismo. La dura- -
ción de estos ciclos anovulatorios es muy diferente de unas
mujeres a otras pero posiblemente sus reducidas tasas hormo-
nales pueden tener relación con los valores lipídicos bajos
encontrados en las hembras después de los 15 años.

Por otra parte, además de la mencionada hipersecreción
de gonadotrofina coriónica en el primer trimestre de la ges-
tación, gonadotrofina que para nosotros constituye un punto
oscuro en cuanto a su posible influencia sobre el metaboli-
smo lipídico, sea de origen hipofisario o sea de origen pla-
centario, aunque se sabe de su efecto estimulante de la lipo-
lisis a través del sistema de la adenil-ciclasa, las tasas de
secreción de estrógenos placentarios y de progesterona son
considerablemente más altas que las encontradas en cualquier
momento de la vida sexual de la mujer. Por otra parte este
incremento de la secreción hormonal se interrumpe después -

de la octava semana del parto coincidiendo con la información de otros autores que aprecian disminución progresiva de los valores lipídicos poco antes de estos acontecimientos - (117) (125).

La posible influencia de otras hormonas tanto de origen placentario como dependientes de la hipertrofia hipofisaria existente en la gestación, sobre los niveles lipídicos de la misma, son totalmente desconocidos aunque desde luego los esteroides suprarrenales o el incremento de actividad tiroidea no dejarán de producir su influencia.

Existen comunicaciones diversas sobre los niveles de ácidos grasos libres durante la gestación, su posible desencadenante y el papel que desempeñan durante la misma. Fabian y colaboradores, ya citados con anterioridad, (76) de Alvarez (117) y otros autores hacen referencia a los mismos y a su posible relación con la actividad lipolítica plasmática, sobre todo el primero. Drazancio y Stavleni6 hacen un estudio en determinadas situaciones de embarazo encontrando valores de ácidos grasos en los casos normales similares a los nuestros y demostrando el aumento de los mismos en aquellas situaciones de intolerancia hidrocarbonada y en otras situaciones de embarazo patológico. Los niveles más altos en todos los casos ocurren en la gestación a término (129). Y esto concuerda con las experiencias en animales practicadas por Knopp y colaboradores (130) en las que señalan la existencia

de dos fases metabólicamente diferentes en la preñez normal de la rata, una que denomina lipogénica y que comprende - la primera mitad de la gestación en la que se aprecian hiper glicemia postprandial acusada y en la que la administración de glucosa C-14 logra su conversión en ácidos grasos en cantidad doble que en los controles normales y en cambio la - conversión en glicéridos plasmáticos es inferior a la normal. Esta fase coincidiría con un aumento del peso corporal de la rata gestante y por el contrario durante la misma la progresión en tamaño y peso del producto de la gestación es mínimo. La segunda fase que denomina lipolítica y en la que los resultados con glucosa C-14 son totalmente distintos a los - expuestos anteriormente, además de demostrar la lipólisis - del tejido adiposo "in vitro" el aumento del nivel de glicéridos plasmáticos y coincidencia de dicha fase con aumento de los niveles de ácidos grasos libres. En cuanto a la posible causa, dada la complejidad del metabolismo hormonal durante la gestación, no se definen pero comentan las posibles influencias de la hormona de crecimiento de origen placentario o los altos niveles de gestágenos alcanzada en esta fase, ambos con notable acción contrainsular y por tanto inhibidoras de la acción lipogénica de la insulina que predomina en la primera fase. Durante la segunda mitad ocurre el mayor crecimiento del producto del embarazo.

Pese a nuestra ignorancia sobre determinados aspectos - de la hiperlipemia de la gestación estamos convencidos de su

utilidad, aunque no podemos descartar sus potenciales consecuencias peligrosas fundamentalmente en aquellas situaciones en las que el estado de preñez puede desencadenar o poner de manifiesto una hiperlipemia hasta entonces ignorada (131) o en aquellas otras en las que la hiperlipemia a veces (pero - no siempre) puede asociarse a trastornos de la coagulación - sanguínea o hemorragias patológicas. A este respecto existe información controvertida con afirmaciones de claro aumento de incidencia de complicaciones tromboembólicas en la gestación, y negativas rotundas de mayor porcentaje de las mismas que en la población normal (132) después de minuciosos estudios en los que se tienen en cuenta factores de riesgo como la existencia de flebitis previa a la presentación de embarazo, etc. Lo que si parece demostrado es el mayor riesgo de enfermedad tromboembólica en el primer mes después del parto (133). Pero posiblemente la influencia de factores múltiples en estos acontecimientos hacen que el tema caiga fuera de - nuestro alcance.

42 - Las hormonas gestágeno-estrogénicas exógenas.

Podemos considerarlas como una contraprueba clínica y experimental de alteraciones lipídicas que ocurren en situaciones fisiológicas mencionadas con anterioridad, pero así como la secreción estrogénica y de gestágenos que ocurren en la fase de premenarquía y menarquía va precedida del correspondiente estímulo gonadotrófico, y la secreción de la preñez de estrógenos y progesterona se acompaña durante el primer trimestre de la secreción de gonadotrofina corionica, el mecanismo de acción de los anovulatorios consiste esencialmente en la inhibición de los circuitos ("releasing factors") hipotalámicos que normalmente estimulan la secreción gonadotrófica, ya sea en forma total como ocurre con las combinaciones gestágeno estrogénicas, ya sea suprimiendo la FSH y el pico de la mitad del ciclo de LH como ocurre con los anovulatorios secuenciales.

Los efectos secundarios de estos farmacos son múltiples y desde el punto de vista que nos interesa son destacables sus acciones sobre la síntesis proteica y sobre el metabolismo lipídico.

Fabian y colaboradores (134) tras la administración de propionato de estradiol estudian el efecto sobre la lipoproteínlipasa demostrando una clara disminución de la actividad enzimática durante un periodo variable casi siempre superior a las 4 semanas y con restablecimiento de los valores norma-

les la actividad después de mes y medio de administración - del producto, con las consiguientes repercusiones sobre los niveles normales lipídicos y lipoproteínas.

Engelberg y Glass (135) en un estudio sistemático sobre la acción de hormonas sexuales fisiológicas y a dosis fisiológicas señalan que la administración de testosterona reduce los valores de colesterol y de fosfolípidos en ambos sexos quizás más evidentemente en el varón que en la mujer. La administración de estradiol asociado a la testosterona es francamente hipolipemiente en ambos sexos. La administración de progesterona sola, aumenta los valores lipémicos en ambos sexos y la combinación de estrógeno-progesterona es así mismo hiperlipemiente. Todo esto contrasta con los resultados obtenidos por otros autores en el tratamiento de hiperlipoproteinemias fundamentalmente de los tipos IV y V con la administración de derivados progestacionales (136). El tratamiento de dichas hiperlipemias además de obtener una reducción importante de los valores de triglicéridos plasmáticos evidenció un aumento de la actividad lipolítica postheparínica, fenómenos que también ocurren en los sujetos normales de control. Tenemos pues que la acción de estrógenos y progesterona son opuestas en cuanto a su acción sobre el metabolismo lipídico, pero la asociación de ambas que es la forma habitual de uso, origina en la experiencia de todos los autores un incremento de los valores lipídicos que afectan fundamentalmente al colesterol triglicéridos y fosfolípidos (137) (138) - (139) y elevación de las fracciones lipoproteicas de trans-

porte, fundamentalmente prebetalipoproteína y betalipoproteína y en menor grado alfa lipoproteína.

Además de la acción de los estrógenos sobre la actividad de lipoproteín lipasa su acción sobre los hidratos de carbono produciendo intolerancia hidrocarbonada y su acción sobre la síntesis proteica plenamente demostrada con aumento de los niveles sericos de determinadas proteínas de transporte y disminución de síntesis de albúmina, permite afirmar que dicha acción también supone el aumento de síntesis de apoproteínas de lipoproteínas y que por tanto esto constituye un factor más en el desarrollo de hiperlipoproteinemia (140).

Pero el esquema hasta ahora apuntado y al parecer fácilmente explicable, de la acción de estrógenos hiperlipemiantes e inhibidores de la actividad lipoproteín lipasa, y gestágenos opuestos a los anteriores, con acción lipogénica y contrainsular al tiempo que en determinados casos aumenta la actividad lipolítica y resultado final hipolipemiente, presenta muchos interrogantes que tratan de desplazarse con aportaciones nuevas experimentales sobre la acción de dichos farmacos.

Nitznegg y colaboradores (141) estudian recientemente la acción estrogénica sobre la liberación de ácidos grasos libres en tejido adiposo de rata "in vivo" e "in vitro" así

como la liberación de glicerol y el acumulo de 3'-5' AMP -
 cíclico en el adipocito. Demuestran un aumento de liberación -
 de ácidos grasos libres que supera en 59 % al basal a las -
 dos horas. Puesto que en las experiencias de otros autores -
 parece que el efecto prolongado de los estrógenos produce -
 una acción lipogénica los cambios encontrados por estos -
 autores parecen indicar un efecto agudo lipolítico de los -
 estrógenos, efecto que también demuestran por el aumento -
 plasmático de glicerol y por el acumulo intraadipocítico a -
 los 15 minutos de 3'-5' AMP cíclico acumulo que desaparece -
 entre la primera hora y las cinco horas.

Pese a esta interesante hipótesis, parece demostrado que
 el efecto prolongado de los estrógenos consiste en acción -
 lipogénica con inhibición de la lipoproteinlipasa o mejor
 dicho de la acción lipolítica postheparina. La circunstancia
 de encontrar en numerosas comunicaciones acción lipolítica -
 postheparina normal tanto en situaciones de embarazo como en
 tratamientos con anovulatorios, cuando con estrógenos aisla-
 dos se demuestra disminución de la lipoproteinlipasa parece
 deberse al efecto contrario de las dos hormonas administra-
 das conjuntamente o conjuntamente aumentadas en la gestación
 (142) y al hecho de que la heparina activa el conjunto de sis-
 temas enzimáticos que integran la actuación sobre los glicé-
 ridos debiendo individualizarse para cada fármaco la acción
 independiente sobre L.P.Lipasa y sobre monoglicérido-hidroxi-
 lasa (143).

Por último quedaba en suspenso un interrogante que sólo puede ser contestado a través de las hipótesis lógicas que los acontecimientos reales plantean. ¿Es útil la hiperlipemia del embarazo?. Supuesta esta hiperlipemia desencadenada por gestágenos estrógenos y gonadotrofinas y con independencia de las acciones protectoras sobre el producto de la fecundación en el postparto y al tiempo que se asiste a una disminución de los valores lipémicos, se aprecia un aumento notable de la actividad lipolítica en la glándula mamaria - (144) actividad que en preparados de tejido se muestra normal hasta momentos antes del parto y que aumenta "dramáticamente" y en proporción no alcanzada por ningún otro tejido inmediatamente después del mismo lo que supondría la inmediata utilización e hidrólisis de lípidos plasmáticos hasta ese aumento muy elevados.

CONCLUSIONES.-

- I - Disponer de un grupo de control es condición indispensable para obtener resultados fiables en cualquier programa de investigación. Nosotros hemos dispuesto de un amplio grupo perfectamente seleccionado y con unas características de estratificación por edades que ha demostrado ser superior a la tradicional distribución por decenas de años, dado que ha aportado datos hasta ahora desconocidos o poco conocidos en la evolución del patrón lipídico femenino.
- II - Hemos dispuesto de procedimientos bioquímicos, electrofóricos y cromatográficos para el estudio rutinario de los lípidos. Pese a que para una rutina clínica habitual son medios suficientes, vamos echando de menos procedimientos de cuantificación de las fracciones lipídicas de las lipoproteínas, así como otros procedimientos cromatográficos que nos ayuden a resolver las aparentes incongruencias referidas en el texto entre muchos valores lipídicos y su supuesta fracción lipoprotéica de transporte.
- III - Hemos definido el concepto "situación hiperlipémica" o hiperlipemia de carácter fisiológico frente al concepto "individuo hiperlipémico". La "situación hiperlipémica" fisiológica sería obligada o de aparición constante en determinadas épocas o en determinadas circuns-

tancias de la vida, siendo además siempre de carácter transitorio, por serlo el estímulo fisiológico responsable de la aparición de la misma.

IV - En la evolución de la vida de la mujer normal sometida a los imponderables de su sexo existen diferentes períodos con diferencias en el patrón lipídico. Dichos períodos los dividimos arbitrariamente en: 1º Fase de la vida adulta normal. 2º Período de premenarquia y -menarquia. 3º Período postpuberal y 4º situación lipídica de la mujer gestante. A continuación resumimos las características típicas de cada una de estas fases.

V - La mujer adulta considerada como tal desde los 20-25 años se caracteriza por presentar:

- Unos valores de lípidos totales que partiendo de -- 635 mg. % son lentamente progresivos hasta los 699 mg. % de los 55-60 años. Estas cifras son ligeramente inferiores a las encontradas en el varón.

- Los niveles de colesterol son también lentamente progresivos con grado de crecimiento del 5 % cada 5 años y situados por debajo de los valores del varón en un 20 %. El porcentaje de esterificación del colesterol similar al del varón es del 65 %.

- Los triglicéridos parten de 166 mg. y con diferentes oscilaciones alcanzan su nivel máximo a los 45-50 años con 194 mg. La mujer muestra valores de triglicéridos ligeramente mayores que el varón.
 - Los fosfolípidos permanecen estables entre 181 y 231 mg. %.
 - Igualmente los valores de ácidos grasos libres se mantienen estables entre 0,78 y 0,96 mVal./l. lo que supone un incremento con relación a los valores de los valores.
 - En cuanto a las fracciones lipoprotéicas, la mujer presenta valores similares de betalipoproteína a los existentes en el varón, valores similares también de alfa lipoproteína, disminución de los valores de prebeta lipoproteína y aumento considerable de los valores de prealbúmina.
- VI - El periodo de la premenarquia y menarquia se caracteriza por:
- Hiperlipemia total y progresiva.
 - En esta hiperlipemia no participa el colesterol que se muestra bajo con relación a la vida adulta y con

grado de esterificación también bajo, del 58 % del -
total.

- Hipertrigliceridemia en la fase de la menarquia.
- Notabilísimo aumento de los niveles de fosfolípidos -
tanto en fase premenarquia como en la menarquia.
- Aumento muy notable de los ácidos grasos libres plas-
máticos, aumento que es más acusado en la fase de pre-
menarquia que en la menarquia.
- Los valores de lipoproteínas podemos resumirlos indi-
cando la existencia de porcentajes bajos de betalipo-
proteína, normales o ligeramente altos los valores de
prebeta lipoproteína. Aumento discreto de alfa lipo-
proteína y aumento muy notable de los valores de preal-
búmina.
- Es notoria la correlación perfecta que existe en estas
edades entre los niveles de ácidos grasos y la preal-
búmina, correlación que es prácticamente lineal y que
alcanza un valor de 0,92.

VII - En la fase postpuberal existe un descenso notable de
todos los valores lipídicos. Este descenso tiene ca-
rácter significativo para todos ellos, comprende las

las edades entre 15-20 ó 15-25 años y como dato muy curioso se acompaña de un aumento notable del colesterol total que alcanza uno de los niveles más altos de toda la vida y que está esterificado en un 82 % del total suponiendo también el grado de esterificación más alto de toda la vida. Durante esta fase también es característico el notable aumento que experimenta la fracción alfalipoproteína que alcanza el 35 % y se correlaciona perfectamente con el aumento indicado del grado de esterificación del colesterol. El resto de las lipoproteínas, especialmente la fracción prealbumina, están descendidas con relación a las demás edades de la vida.

VIII - El embarazo es otra situación que calificamos de hiperlipemia fisiológica. Durante el mismo los acontecimientos lipídicos pueden resumirse como sigue: existe una liperlipemia total y progresiva con grados crecientes de significación estadística.

El colesterol, poco elevado en el primer trimestre alcanza su máximo en el segundo con grado de significación importante para los valores del resto de la vida y se estabiliza en el tercer trimestre. El porcentaje de esterificación inicialmente bajo va aumentando en el curso de la gestación.

Hipertrigliceridemia moderada desde el comienzo y que persiste a los mismos niveles (sobre 200 mg. %) durante toda la evolución del embarazo.

Hiperfosfolipidemia inicialmente importante, estable durante el segundo trimestre pero que alcanza niveles hasta de 400 mg. % en el tercero.

Los niveles de ácidos grasos libres se muestran en valores similares a los presentados por la mujer en la fase de la vida adulta.

En cuanto a las lipoproteínas existe durante la preñez niveles establemente bajos de betalipoproteína. Aumento significativo de los valores de prebeta, niveles normales y decrecientes de alfa lipoproteína y valores establemente bajos de prealbúmina.

La estrecha correlación existente entre valores de prealbúmina y ácidos grasos en la fase de premenarquia y menarquia y en la vida adulta desaparecen en la gestación dado que al tiempo de existir cifras normales o ligeramente altas de ácidos grasos se aprecia una disminución con grado de dispersión muy importante de los valores de prealbúmina.

- La determinación de la actividad lipolítica postheparínica en el embarazo proporciona cifras ligeramente superiores a las encontradas en los controles normales de la misma edad. Este aumento carece de significación estadística por lo que preferimos decir que no existe diferencia en cuanto a la A.L.P.H.

IX - Puntos comunes entre hiperlipemia de embarazo y de la fase premenarquia y menarquia.

Hiperlipemia total y progresiva.

Hipertrigliceridemia moderada y estable.

Hiperfosfolipidemia importante y progresiva.

Hiperprebetalipoproteinemia moderada.

Similitud en los valores de ácidos grasos libres.

X - Puntos discordantes entre hiperlipemia de embarazo y la de la fase de premenarquia y menarquia.

La hipercolesterolemia moderada de la gestación con grado progresivo de esterificación del colesterol no aparece en la premenarquia y menarquia donde apreciamos hipocolesterolemia con grado bajo de esterifica--

ción del colesterol.

Los valores progresivos de alfa lipoproteínas existentes en la premenarquia y menarquia no se corresponde con el descenso paulatino de dicha proteína apreciada en el embarazo. La lipoproteína femenina parece - que deja de serlo en esta situación tan exclusivamente de su sexo.

- Los valores altos de prealbúmina en la premenarquia y menarquia son sustituidos en el embarazo por una disminución importante de esta fracción protéica de - - transporte. Por otra parte la correlación lineal entre A.G.L. y prealbúmina existe en la premenarquia y menarquia se pierde en el embarazo por la razón apuntada anteriormente.

LIPIDOS TOTALES

HEMBRAS

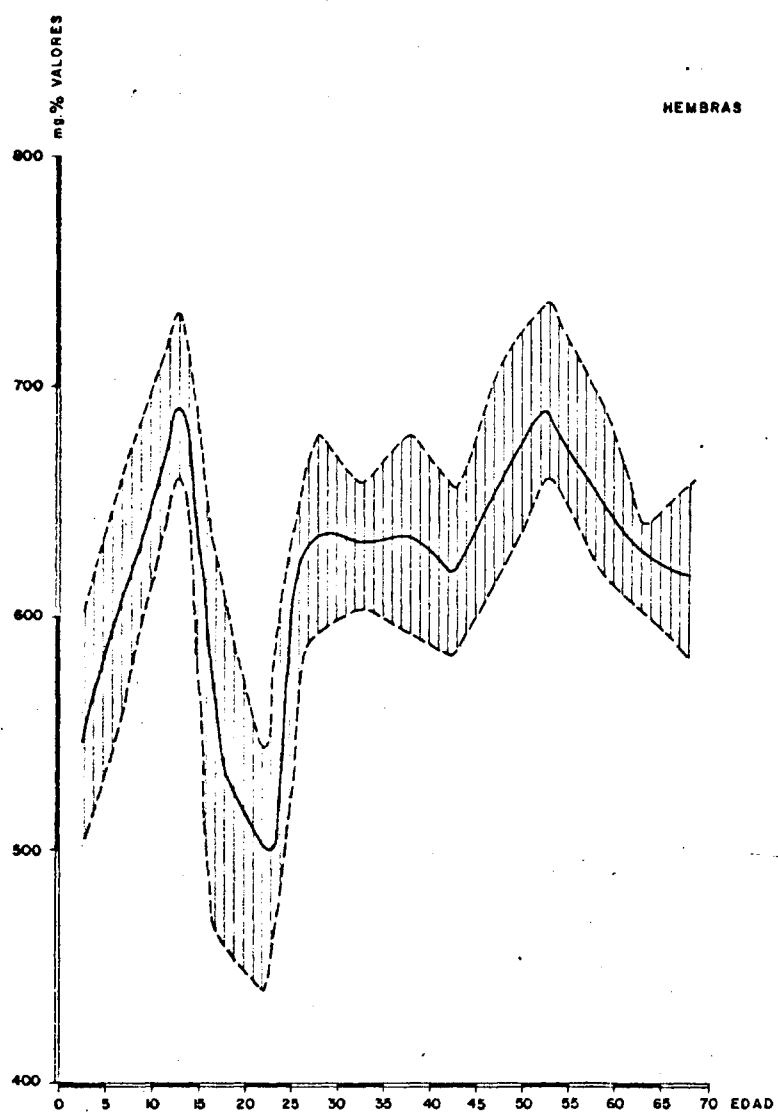


GRAFICO N° 1

COLESTEROL TOTAL

HEMBRAS

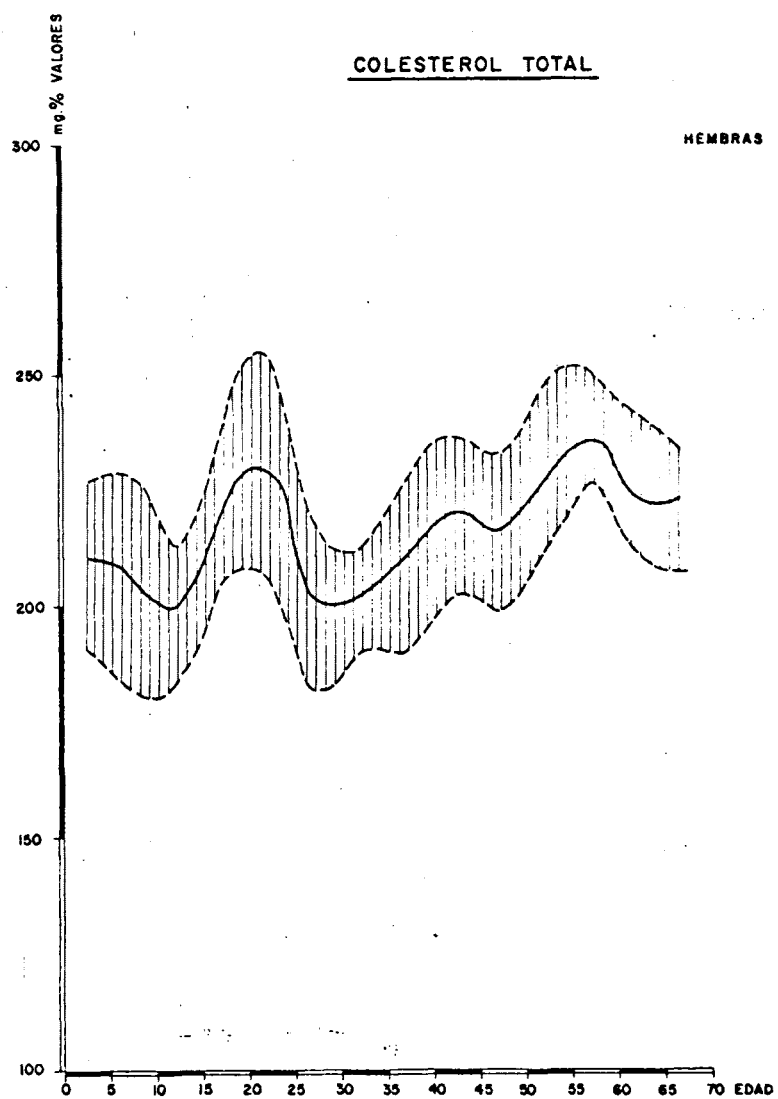


GRAFICO N° 2

COLESTEROL ESTERIFICADO

HEMBRAS

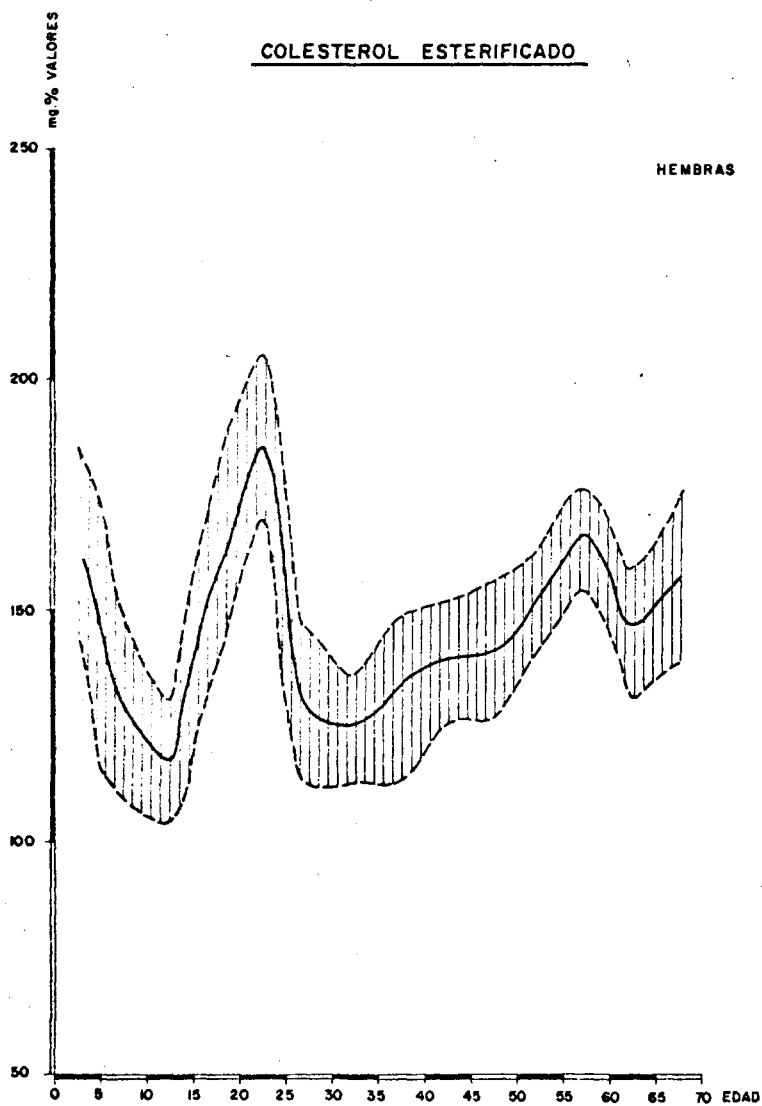


GRAFICO N° 3

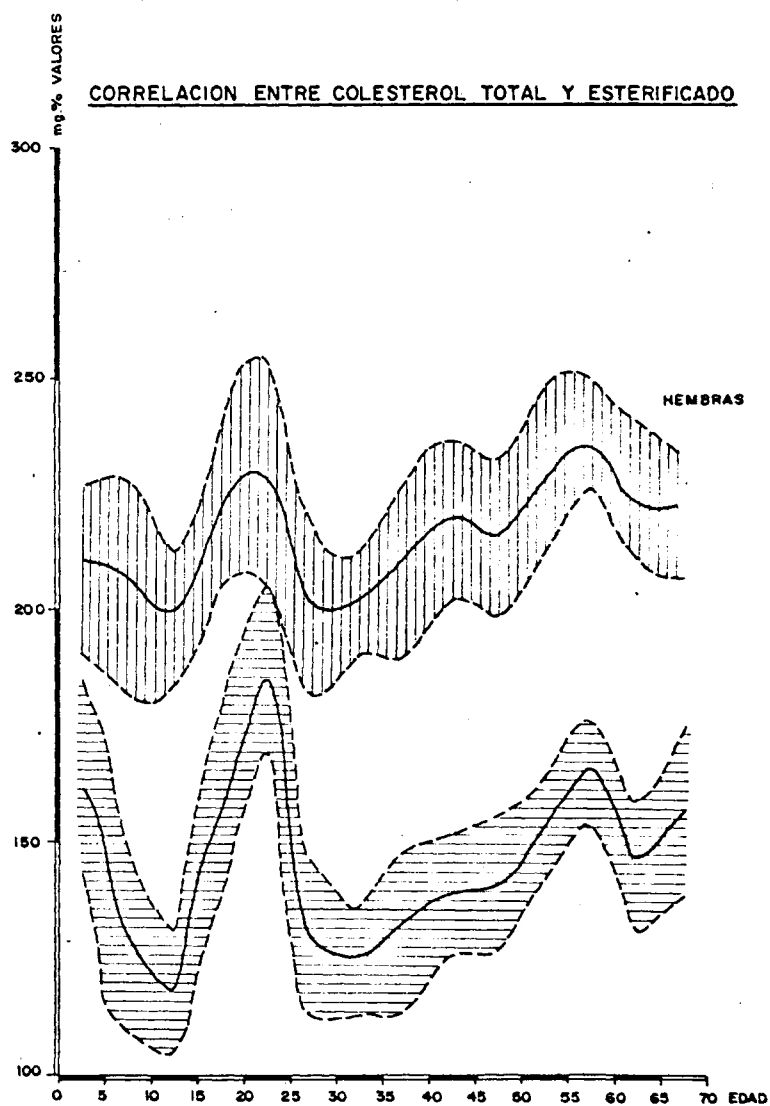


GRAFICO Nº 4

TRIGLICERIDOS

HEMBRAS

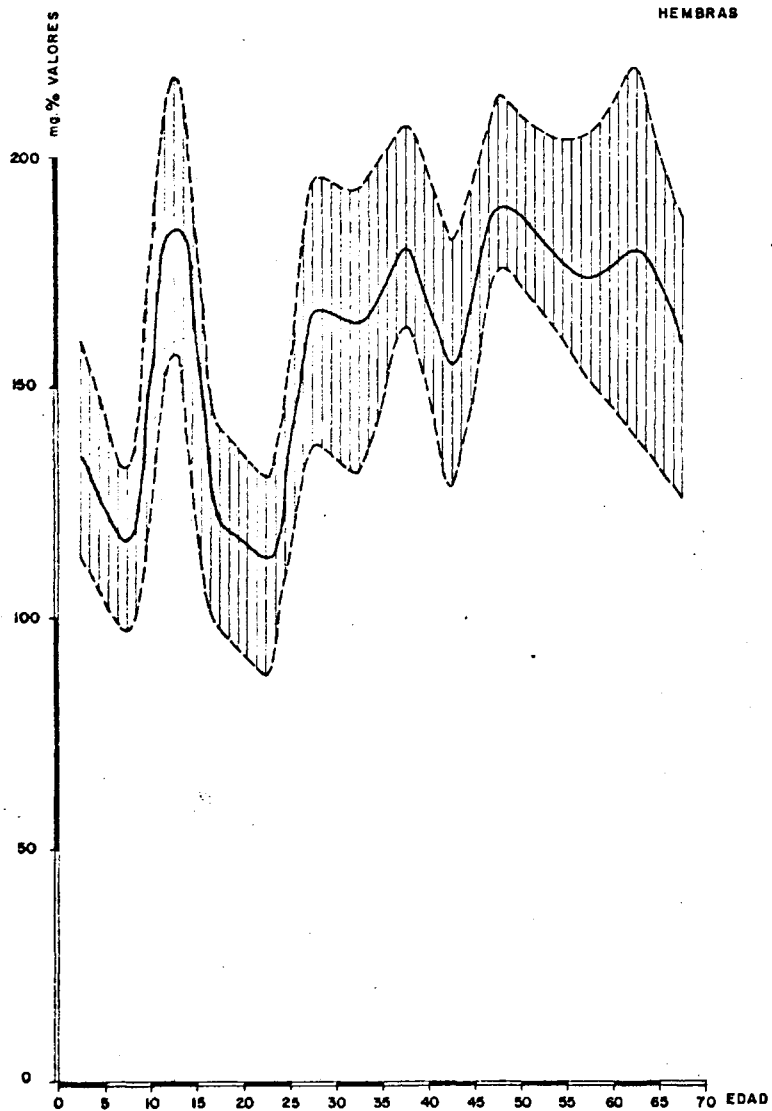


GRAFICO N° 5

FOSFOLIPIDOS

MEMBRAS

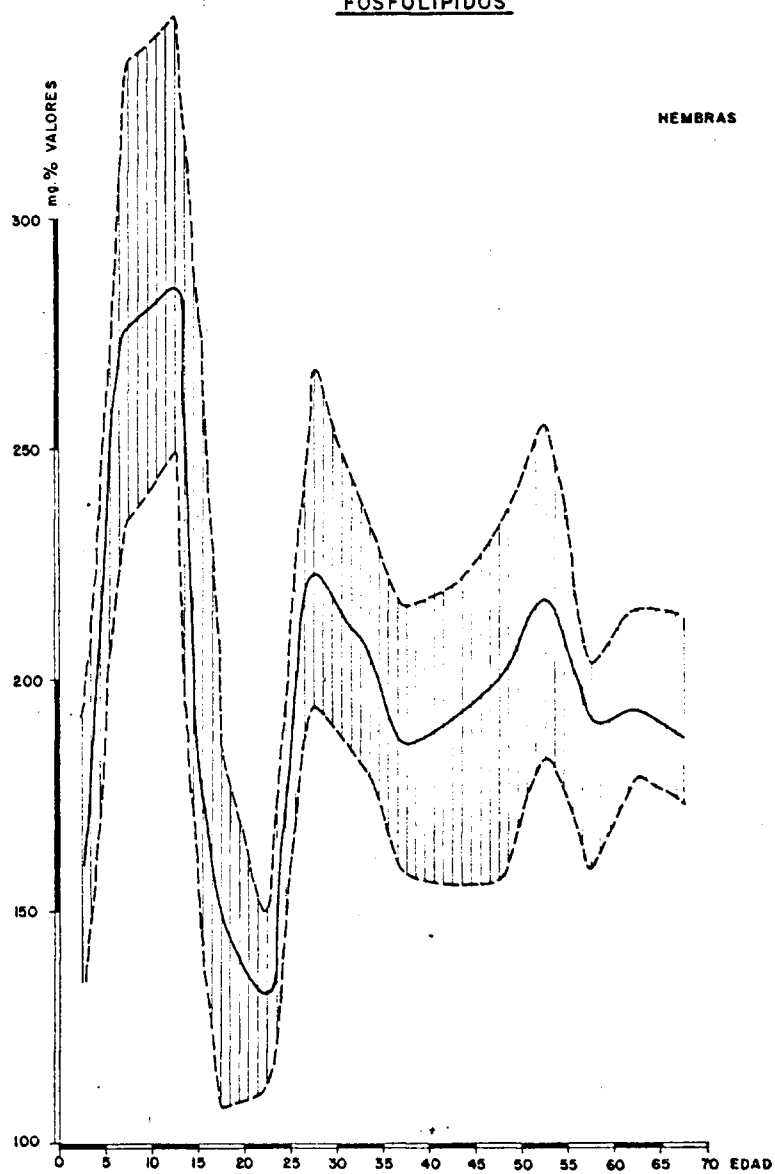


GRAFICO N° 6

ACIDOS GRASOS LIBRES

HEMBRAS

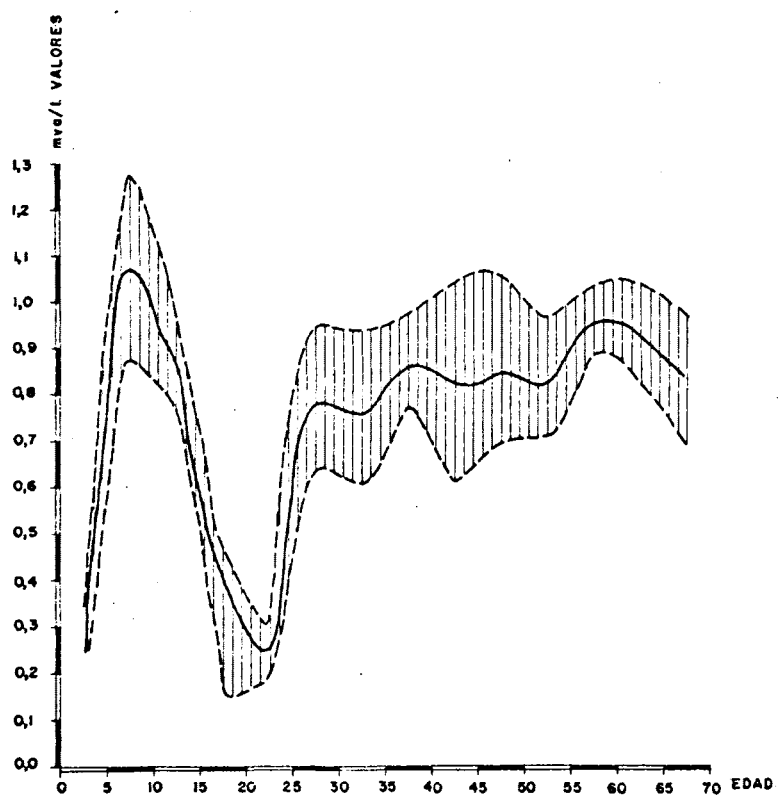


GRAFICO N° 7

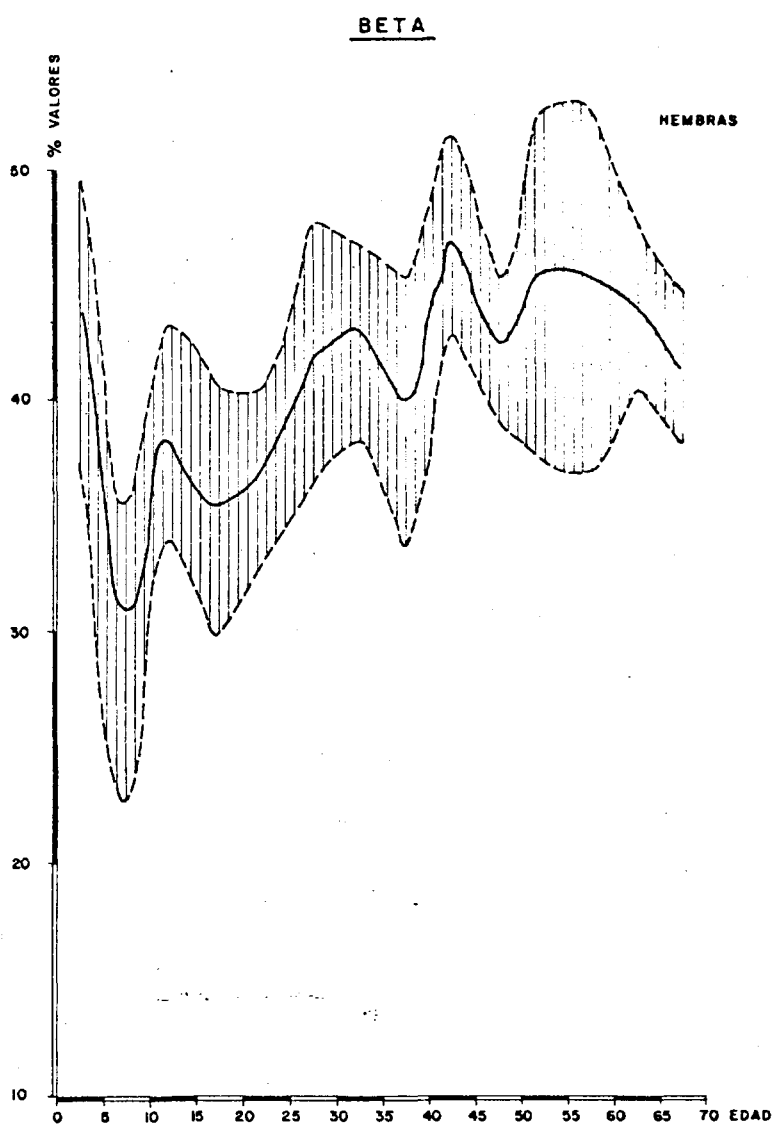


GRAFICO Nº 8

PREBETA

HEMBRAS

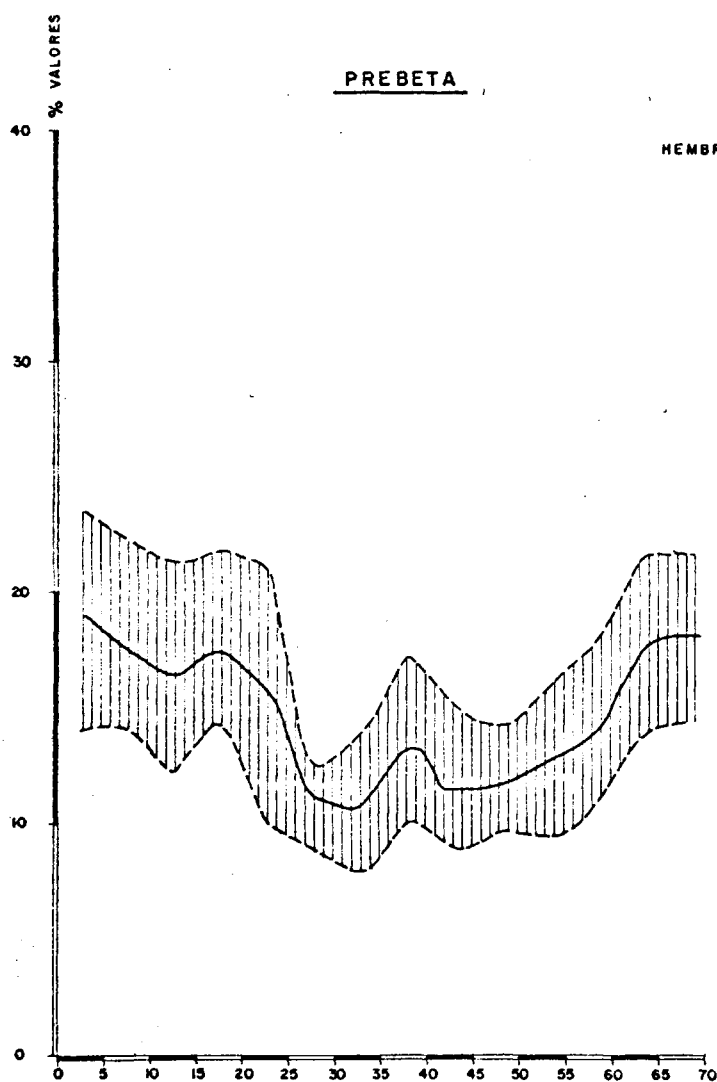


GRAFICO N° 9

ALFA

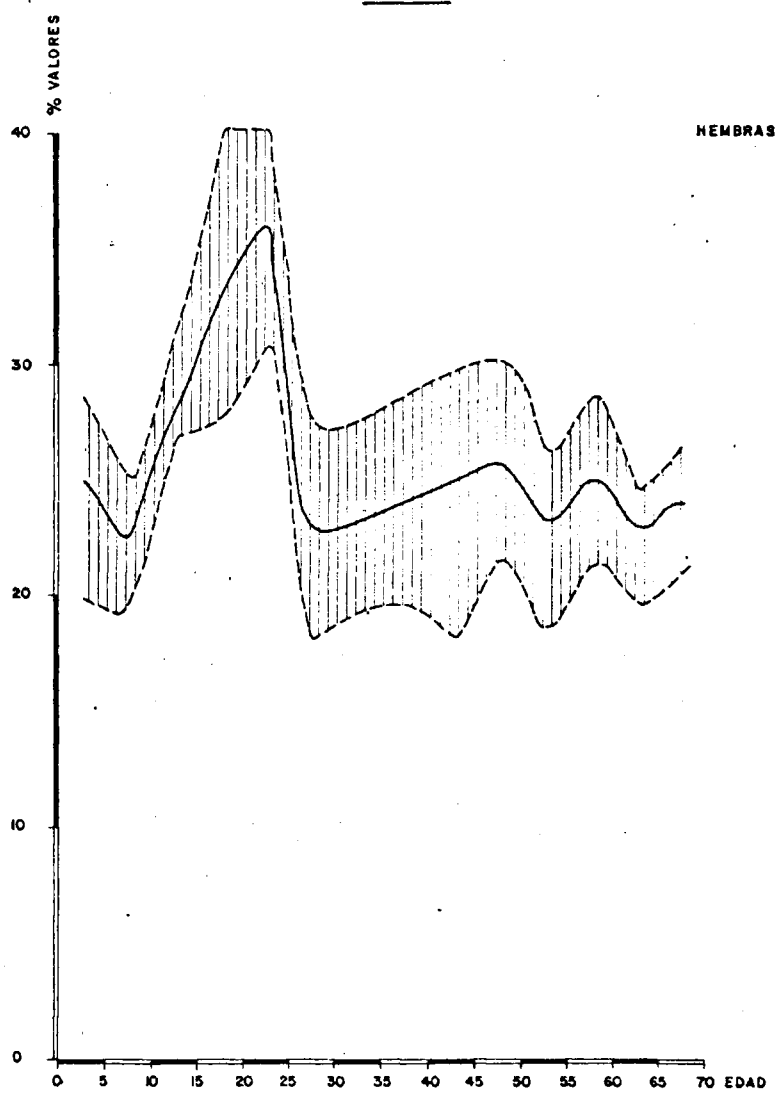


GRAFICO N° 10

CORRELACION ENTRE COLESTEROL ESTERIFICADO Y ALFA

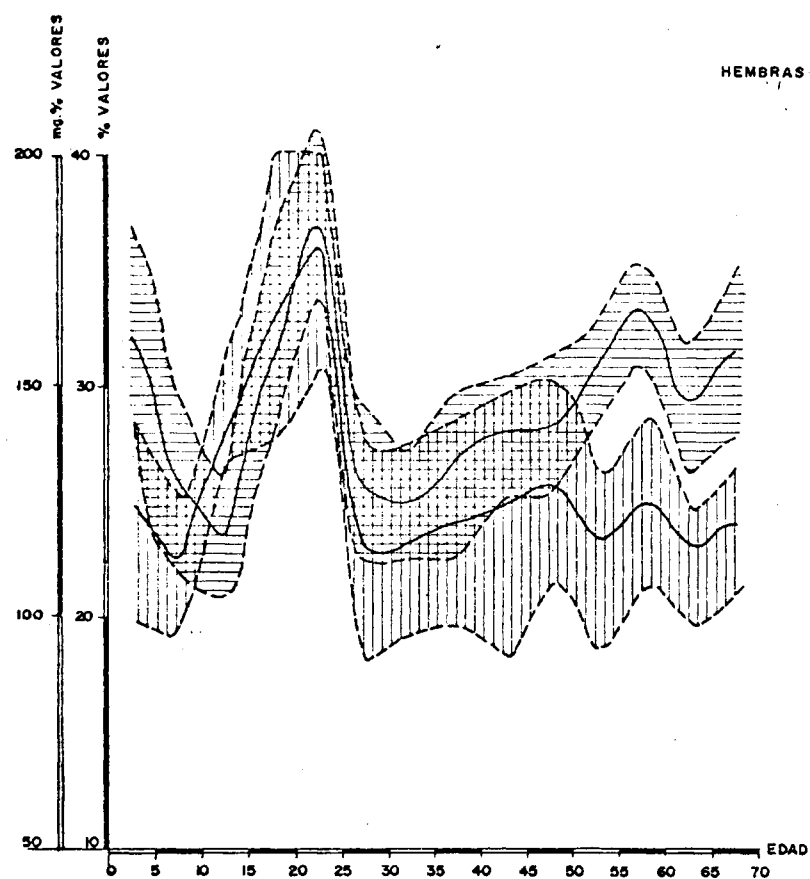


GRAFICO Nº 11

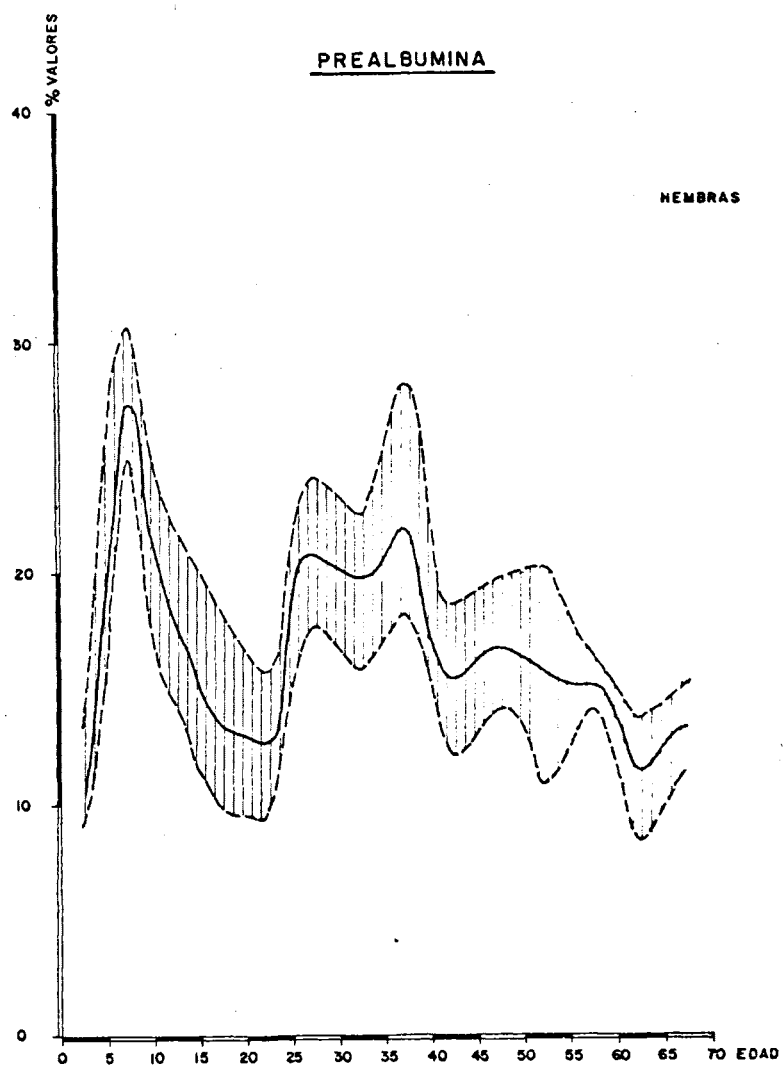


GRAFICO N°12

CORRELACION ENTRE ACIDOS GRASOS LIBRES Y PREALBUMINA

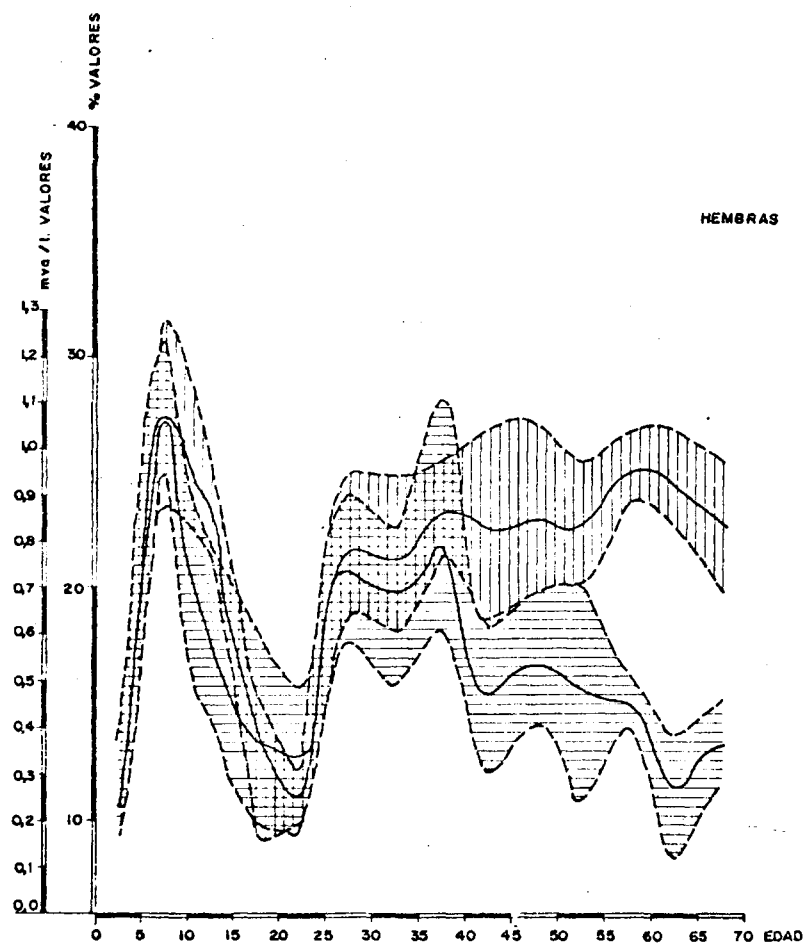


GRAFICO N° 13

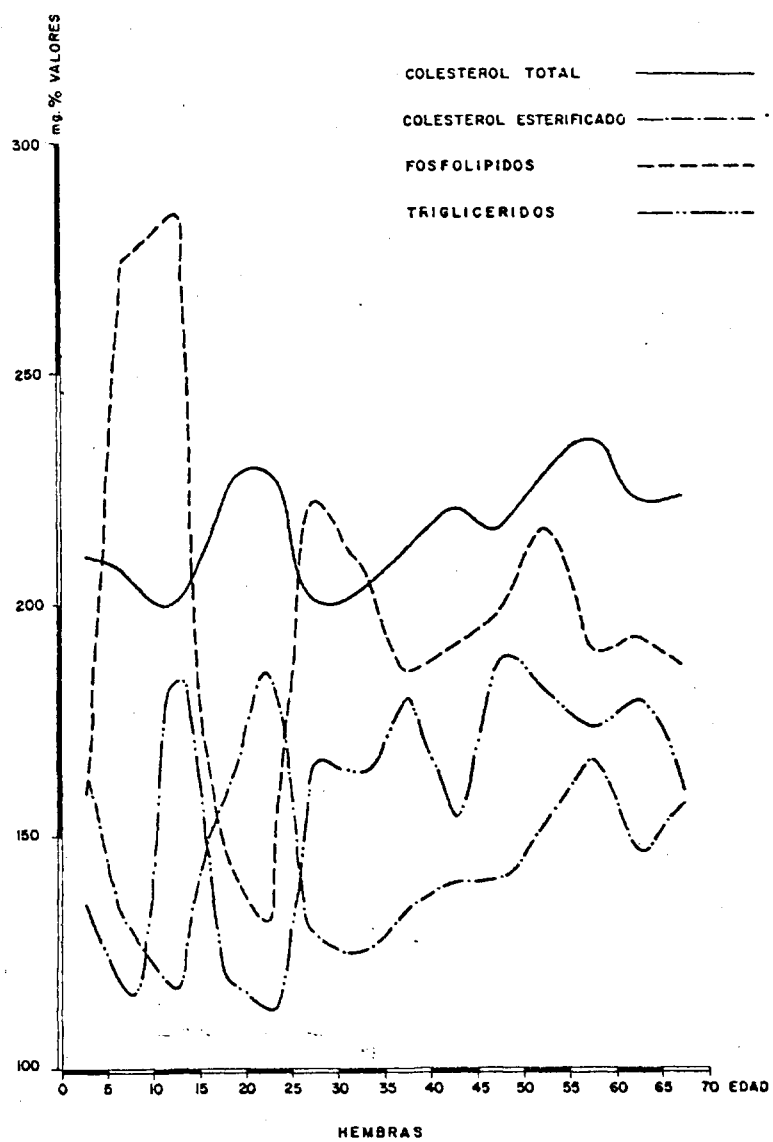
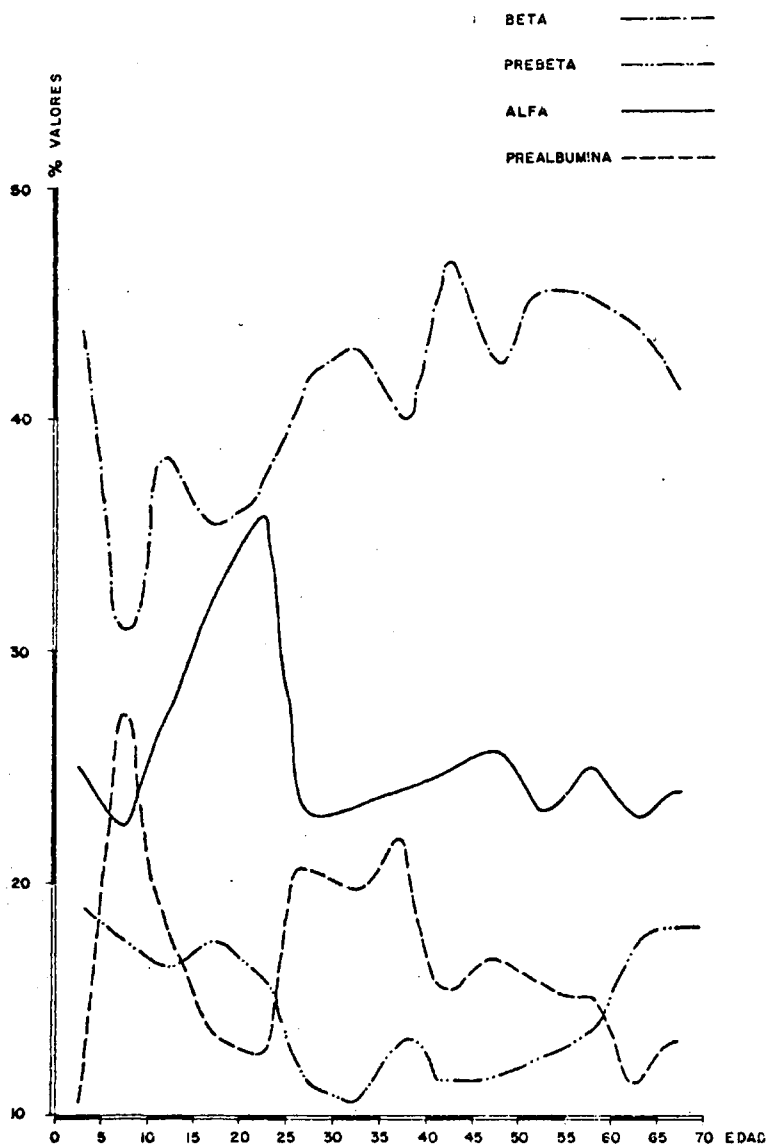


GRAFICO N° 14



HEMBRAS

GRAFICO Nº 15

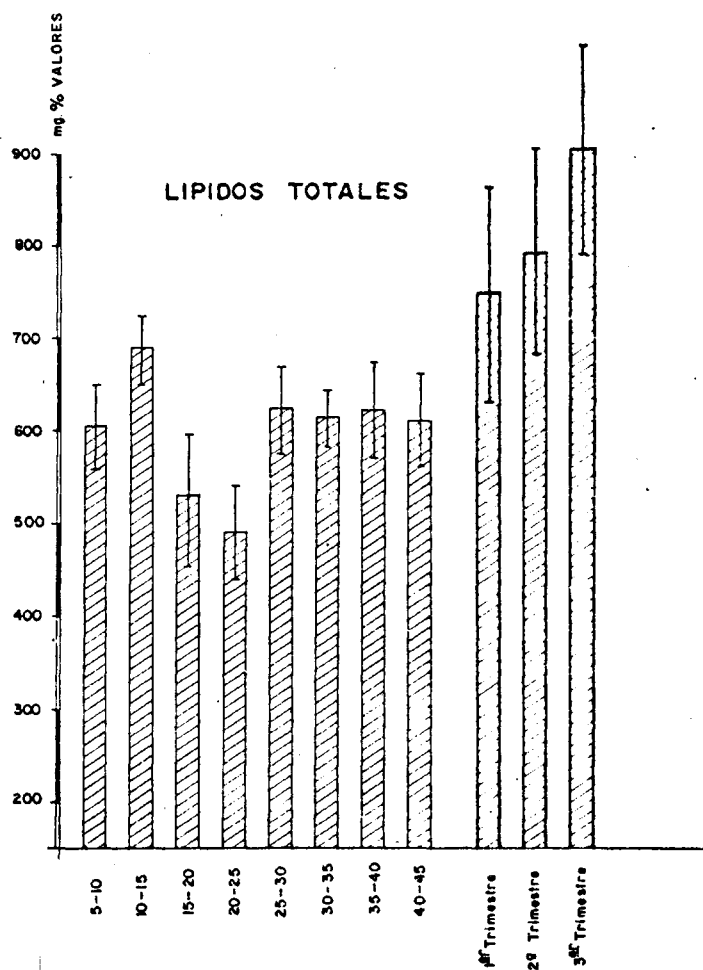
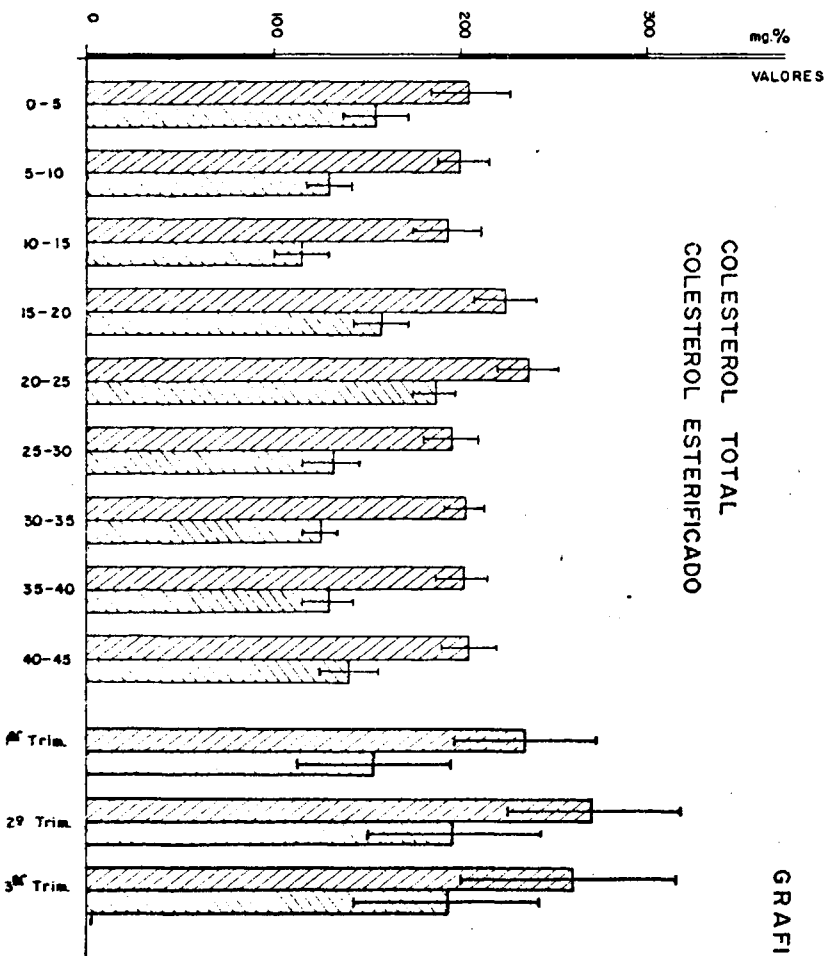


GRAFICO Nº 16



COLESTEROL TOTAL
COLESTEROL ESTERIFICADO

GRAFICO Nº 17

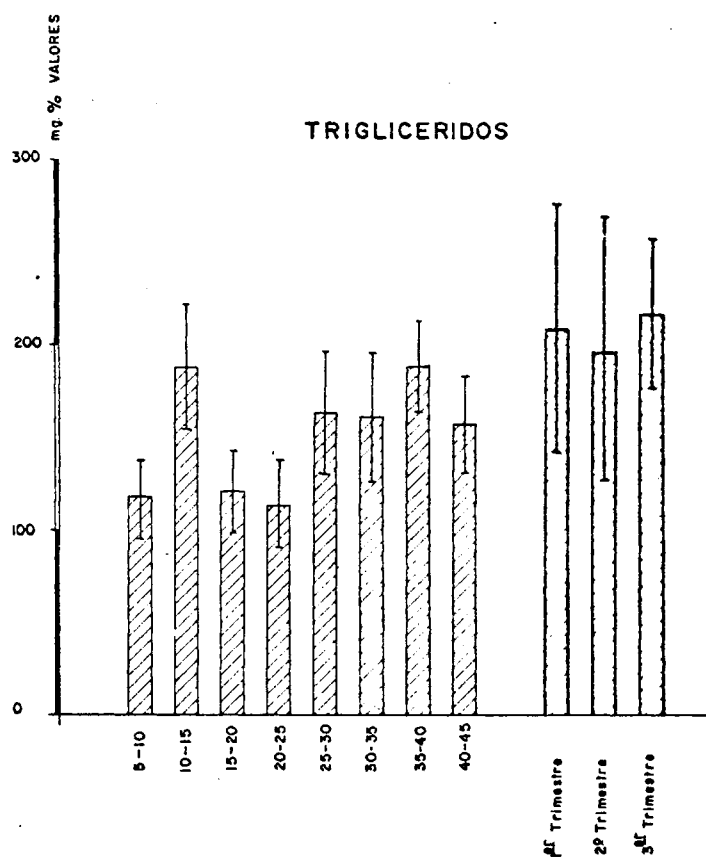
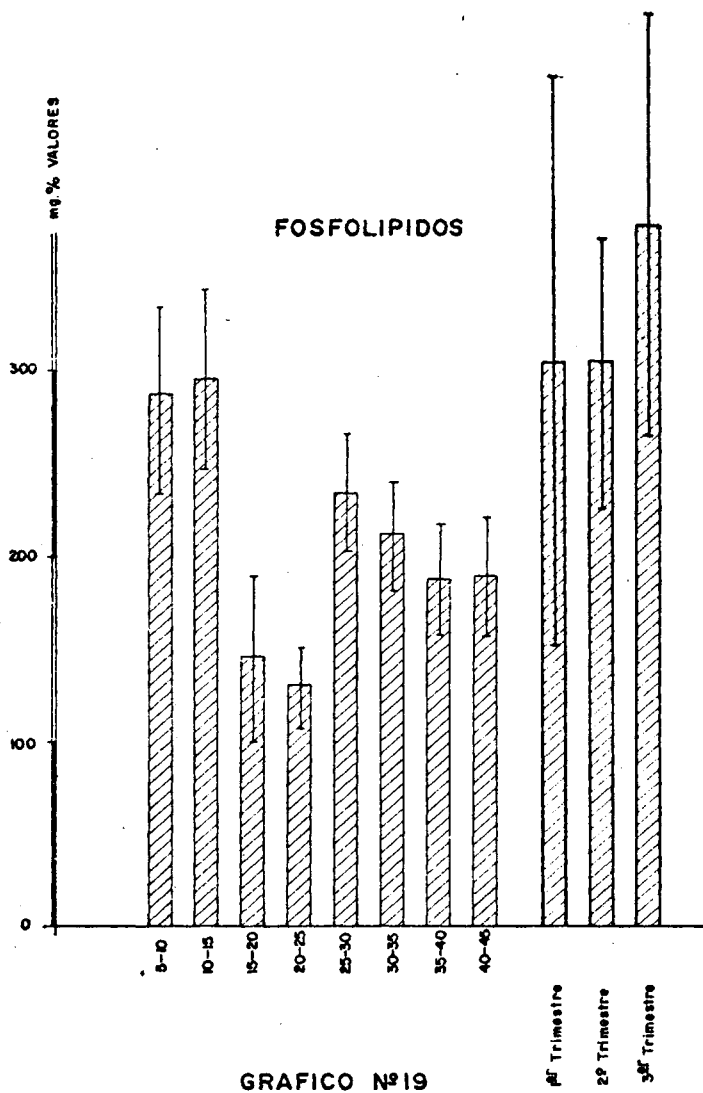
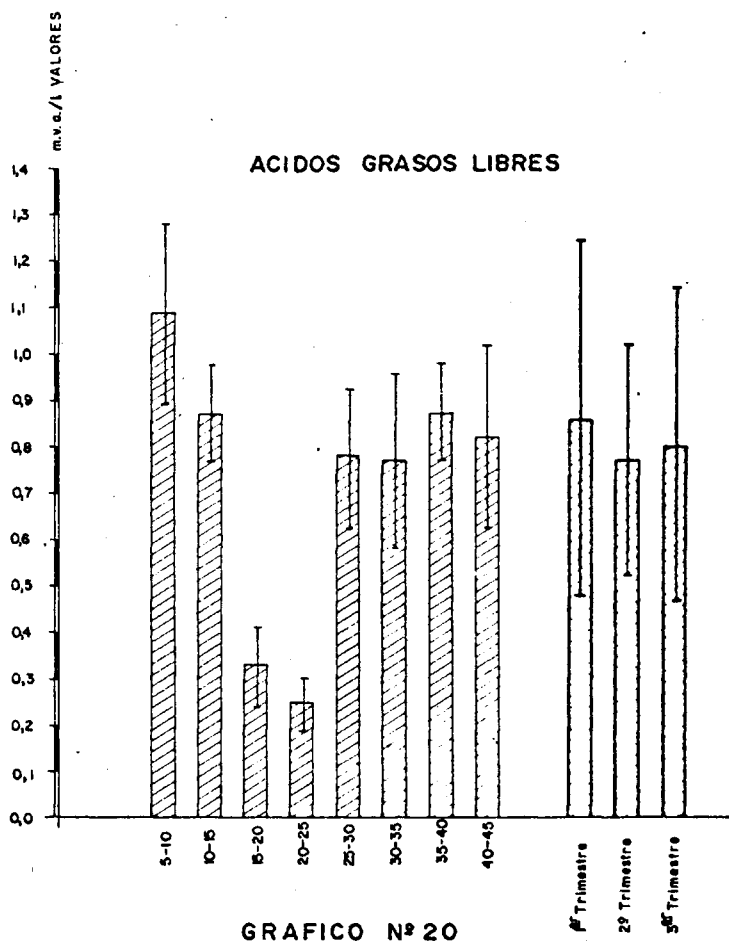


GRAFICO Nº 18





BETA L.P.

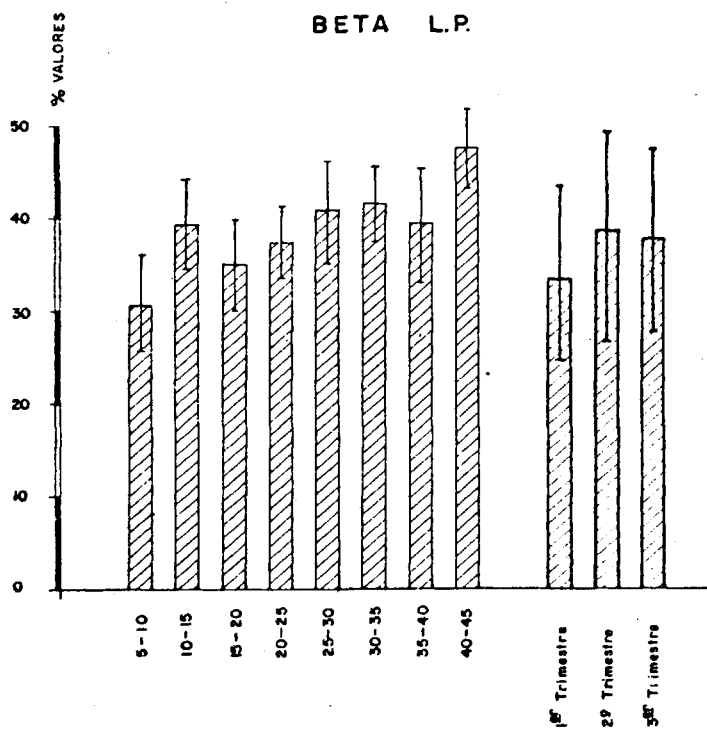


GRAFICO Nº 21

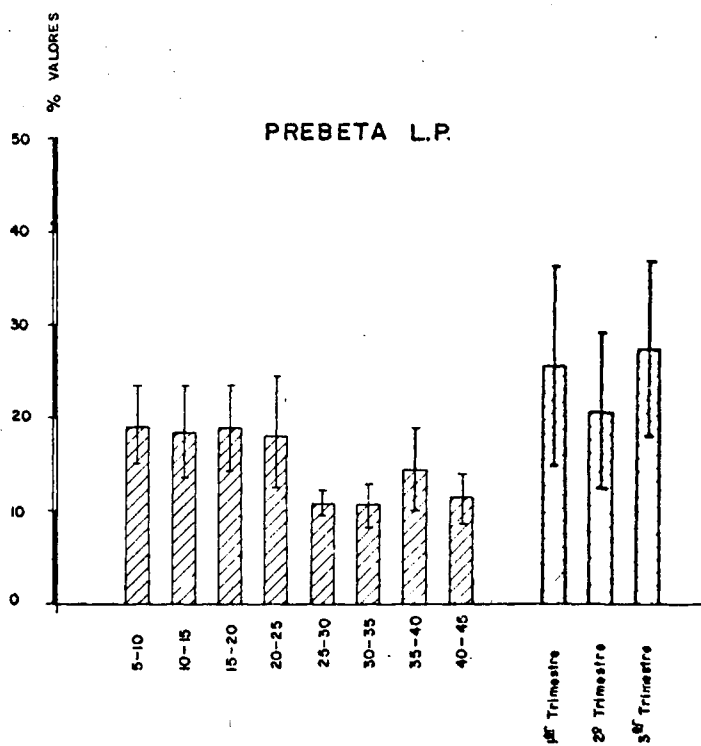


GRAFICO Nº 22

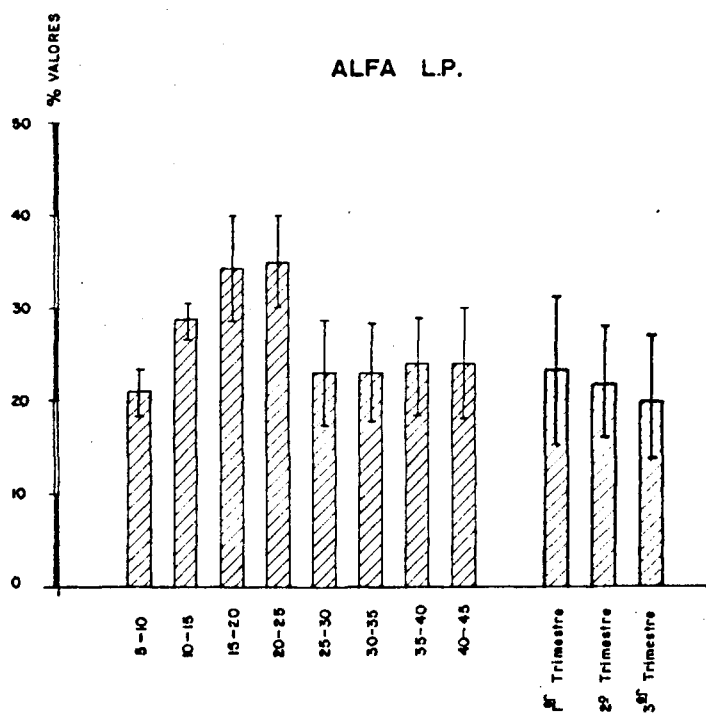


GRAFICO N° 23

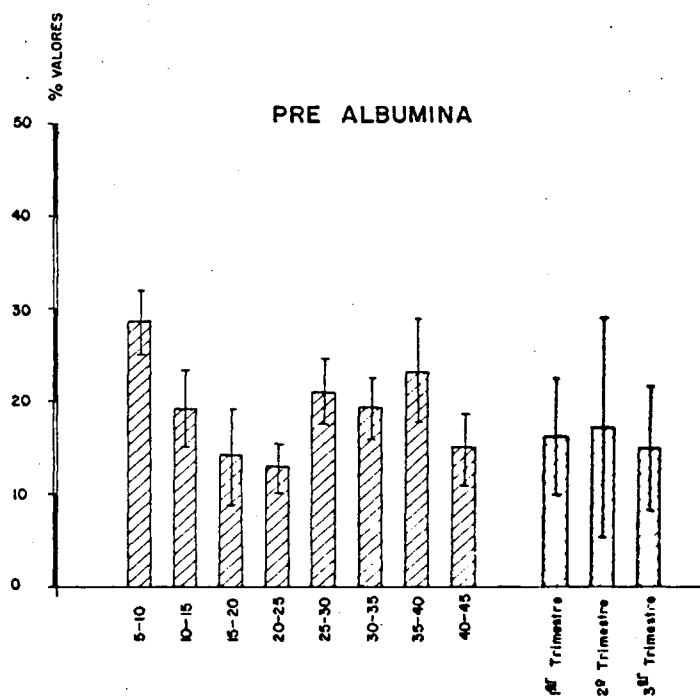
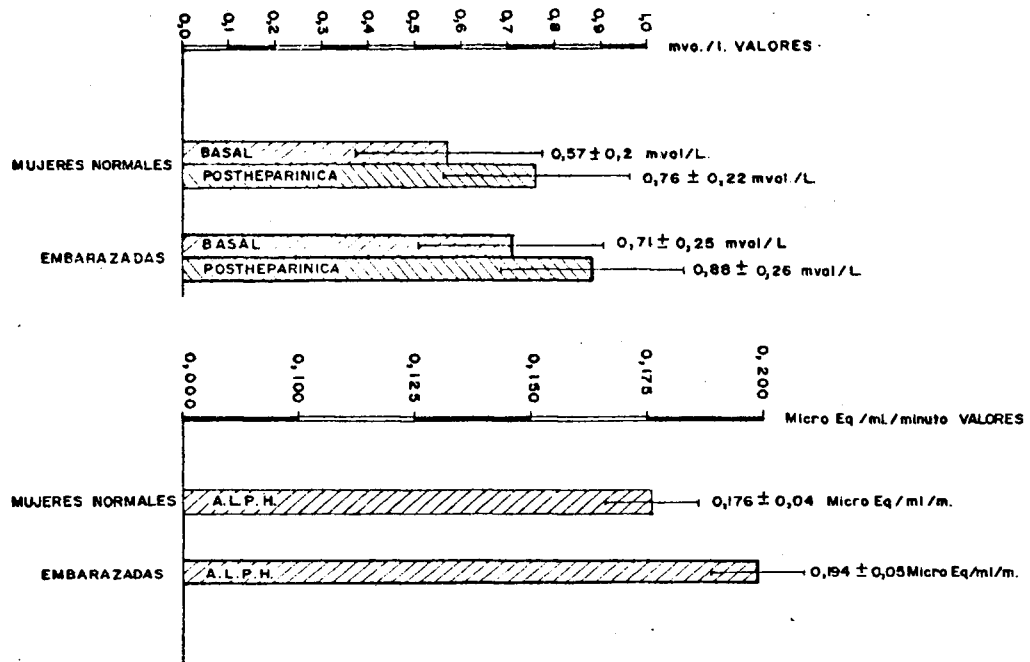


GRAFICO Nº 24

ACTIVIDAD LIPOLITICA POSTHEPARINICA. (A.L.P.H.)



HEMBRAS NORMALES

EDAD	L.T.	C.T.	C.E.	T.G.L.	F.L.P.	A.G.L.	Beta	Pre.B.	Alfa	Pre Al
5-10	615 ±41	204 ±24	129 ±19	115 ±18	283 ±50	1,09 ±0,21	31 ±6	18 ±4	22 ±3	28 ±3
10-15	690 ±36	199 ±15	116 ±13	187 ±30	296 ±47	0,87 ±0,10	39 ±5	17 ±5	29 ±2	19 ±4
15-20	537 ±73	224 ±19	157 ±22	120 ±22	147 ±40	0,33 ±0,17	35 ±5	18 ±4	34 ±6	14 ±5
20-25	491 ±51	228 ±24	188 ±18	108 ±21	130 ±19	0,24 ±0,06	37 ±4	16 ±6	35 ±5	13 ±3
25-30	635 ±44	199 ±17	129 ±17	166 ±29	231 ±36	0,78 ±0,15	42 ±6	11 ±2	23 ±5	21 ±3
30-35	631 ±27	202 ±12	124 ±11	162 ±31	211 ±29	0,77 ±0,17	43 ±4	11 ±3	23 ±4	19 ±3
35-40	636 ±43	209 ±18	130 ±18	185 ±22	186 ±29	0,87 ±0,10	39 ±6	14 ±4	24 ±5	23 ±5
40-45	620 ±36	220 ±17	139 ±13	155 ±27	188 ±32	0,82 ±0,21	47 ±4	12 ±3	24 ±6	15 ±3

TABLA N° 3

GRADO DE SIGNIFICACION ENTRE TRIMESTRES DE EMBARAZO

Embarazo	1º Trim.	- P -	2º Trim.	- P -	3º Trim.	1º P, 3º
L.T.	762 ± 128	P > 0,1	797 ± 128	P < 0,005	919 ± 137	P < 0,0001
C.T.	234 ± 39	P < 0,01	270 ± 44	P > 0,5	267 ± 61	P < 0,01
C.E.	156 ± 34	P < 0,02	191 ± 46	P > 0,3	193 ± 51	P < 0,005
T.G.L.	208 ± 70	P > 0,2	190 ± 77	P > 0,1	211 ± 48	P > 0,5
F.L.P.	307 ± 154	P > 0,3	307 ± 88	P < 0,005	435 ± 133	P < 0,005
A.G.L.	0,85 ± 0,49	P > 0,2	0,77 ± 0,25	P > 0,3	0,80 ± 0,34	P > 0,5
Beta	33,6 ± 9,7	P > 0,1	38,2 ± 11,0	P > 0,3	37,7 ± 10,2	P < 0,02
Pre B.	25,7 ± 12,8	P > 0,1	21,5 ± 8,0	P < 0,01	27,0 ± 9,2	P > 0,3
Alfa	23,1 ± 9,8	P > 0,5	22,7 ± 6,6	P > 0,05	19,3 ± 8,0	P < 0,05
Pre Al.	16,6 ± 7,6	P > 0,5	17,0 ± 12,0	P > 0,3	15,7 ± 7,3	P > 0,3

TABLA N° 4

Grados de significación entre grupos de edad y trimestres de embarazo

LIPIDOS TOTALES

Embarazo		1º Tr.	2º Tr.	3º Tr.
Grupos	L.T.	752 ± 128	797 ± 128	919 ± 137
Hembras	L.T.			
5-10	615 ± 41	P<0,001		
10-15	690 ± 36	P<0,02	P<0,005	P<0,001
15-20	537 ± 73			
20-25	491 ± 51			
25-30	635 ± 44	P<0,005		
30-35	631 ± 27			
35-40	636 ± 43			
40-45	620 ± 35			

TABLA N° 5

Grados de significación entre grupos de edad y trimestres de embarazo

COLESTEROL TOTAL

Embarazo		1 ^{er} Tr.	2 ^o Tr.	3 ^{er} Tr.
Grupos Hembras	C.T.	234 ± 39	270 ± 44	267 ± 61
	C.T.			
5-10	204 ± 24			
10-15	199 ± 15			
15-20	224 ± 19	P > 0,1	P < 0,005	
20-25	228 ± 24	P > 0,2	P < 0,001	P < 0,001
25-30	199 ± 17			
30-35	202 ± 12			
35-40	209 ± 18	P < 0,005		
40-45	220 ± 17	P > 0,1	P < 0,005	

COLESTEROL ESTERIFICADO

Embarazo		1 ^{er} Tr.	2 ^o Tr.	3 ^{er} Tr.
Grupos Hembras	C.E.	156 ± 34	191 ± 46	193 ± 51
	C.E.			
5-10	129 ± 19	P < 0,005		
10-15	116 ± 13			
15-20	157 ± 22	P > 0,4	P < 0,01	P < 0,001
20-25	188 ± 18	P < 0,005	P > 0,4	P > 0,1
25-30	129 ± 17			
30-35	124 ± 11			
35-40	130 ± 18	P < 0,005		
40-45	139 ± 13	P < 0,005		

TABLA N° 6

Grados de significación entre grupos de edad y trimestres de embarazo

TRIGLICERIDOS

Embarazo		1er Tr.	2º Tr.	3er Tr.
Grupos Hembras	Tgl.	208 ± 70	190 ± 77	211 ± 48
	Tgl.			
5-10	115 ± 18			
10-15	187 ± 30	P > 0,1	P > 0,4	P < 0,005
15-20	120 ± 22			
20-25	108 ± 21			
25-30	166 ± 29	P < 0,005	P > 0,1	P < 0,001
30-35	162 ± 31		P > 0,1	
35-40	185 ± 22	P > 0,1	P > 0,4	P < 0,005
40-45	155 ± 27		P > 0,05	

TABLA N° 7

Grados de significación entre grupos de edad y trimestres de embarazo

FOSFOLIPIDOS

Embarazo		1 ^{er} Tr.	2 ^a Tr.	3 ^{er} Tr.
Grupos Hembras	Flp.	307	307	435
	Flp.	± 154	± 88	± 133
5-10	283 ± 50	P > 0,2	P > 0,05	P < 0,001
10-15	296 ± 47	P > 0,3	P > 0,1	P < 0,001
15-20	147 ± 40			
20-25	130 ± 19			
25-30	231 ± 36	P < 0,03	P < 0,01	
30-35	211 ± 29	P < 0,005		
35-40	186 ± 29			
40-45	188 ± 32			

TABLA N° 8

Grados de significación entre grupos de edad y trimestres de embarazo

ACIDOS GRASOS LIBRES

Embarazo		1 ^{er} Tri.	2° Tri.	3 ^{er} Tri.
Grupos Hembras	AGL	0,70	0,77	0,80
	AGL.	± 0,27	± 0,19	± 0,17
5 - 10	1,09 ± 0,21	P < 0,02	P < 0,005	P < 0,005
10 - 15	0,07 ± 0,10	P > 0,4	P > 0,05	
15 - 20	0,33 ± 0,17	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001
20 - 25	0,24 ± 0,06			
25 - 30	0,78 ± 0,15	P > 0,2	P > 0,3	P > 0,2
30 - 35	0,77 ± 0,17			
35 - 40	0,87 ± 0,10			
40 - 45	0,82 ± 0,21			

TABLA N° 9

Grados de significación entre grupos de edad y trimestres de embarazo

BETA L.P.

Embarazo Grupos Hembras	Beta	1 ^{er} Tri.	2° Tri.	3 ^{er} Tri.
		33,6 ± 9,7	38,2 ± 11,2	37,7 ± 10,2
5-10	31 ± 5	P > 0,1	P < 0,005	P < 0,001
10-15	39 ± 5	P < 0,01	P > 0,4	P > 0,4
15-20	35 ± 5	P > 0,1	P > 0,05	P < 0,02
20-25	37 ± 4			
25-30	42 ± 6	P < 0,001	P > 0,05	P < 0,001
30-35	43 ± 4			
35-40	39 ± 6			
40-45	47 ± 4			

TABLA Nº 10

Grados de significación entre grupos de edad y trimestres de embarazo

PREBETA L.P.

Embarazo		1º Tri.	2º Tri.	3º Tri.
Grupos Hembras	Pre-beto	25,7	21,5	26,9
	Prebeto	$\pm 12,8$	± 8	$\pm 9,2$
5-10	18 ± 4			
10-15	17 ± 5		$P > 0,05$	
15-20	18 ± 4	$P < 0,005$	$P > 0,05$	$P < 0,001$
20-25	16 ± 6		$P < 0,05$	
25-30	11 ± 2			
30-35	11 ± 3			
35-40	14 ± 4			
40-45	12 ± 3			

TABLA Nº 11

Grados de significación entre grupos de edad y trimestres de embarazo

ALFA L.P.

Embarazo		1 ^{er} Tri.	2 ^a Tri.	3 ^{er} Tri.
Grupos Hembras	Alfa	23,1	22,7	19,3
	Alfa	$\pm 9,8$	$\pm 6,6$	± 8
5-10	22 ± 3	P > 0,3	P > 0,3	P < 0,05
10-15	29 ± 2	P < 0,005	P < 0,01	P < 0,001
15-20	34 ± 6			
20-25	35 ± 5			
25-30	23 ± 5	P > 0,4	P > 0,4	P > 0,3
30-35	23 ± 4			
35-40	24 ± 5			
40-45	24 ± 6			

TABLA N° 12

Grados de significación entre grupos de edad y trimestres de embarazo
PRE ALBUMINA

Embarazo		1 ^{er} Tri.	2 ^a Tri.	3 ^{er} Tri.
Grupos Hembras	PreAl.	16,6 ± 7,6	17 ± 12,1	15,7 ± 7,3
	PreAl.			
5-10	28 ± 3	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001
10-15	19 ± 4	P > 0,4	P > 0,2	P > 0,2
15-20	14 ± 5	P > 0,05		
20-25	13 ± 3	P < 0,03	P > 0,1	P > 0,2
25-30	21 ± 3	P < 0,01	P > 0,1	P > 0,1
30-35	19 ± 3			
35-40	23 ± 5	P < 0,005	P > 0,05	P < 0,01
40-45	15 ± 3			

TABLA N° 13

Correlaciones	NORMALES		EMBARAZADAS		
	V	H	1 ^{er} T.	2 ^a T.	3 ^{er} T.
L.T. - C.T.	0,89	0,16	0,54	0,55	0,29
L.T. - Flp.			0,59	0,49	0,70
L.T. - Trig.	0,54	0,76	0,47	0,68	0,36
C.T. - C.E.			0,75	0,61	0,88
C.T. - Beta	0,90	0,18	0,04	0,03	0,35
Trig. - Preb.	0,01	0,47	0,38	0,21	0,23
Flp. - Alfa	0,41	0,42	0,06	0,001	-0,08
A.G.L.-Predib.			0,35	0,09	0,02

TABLA N° 14

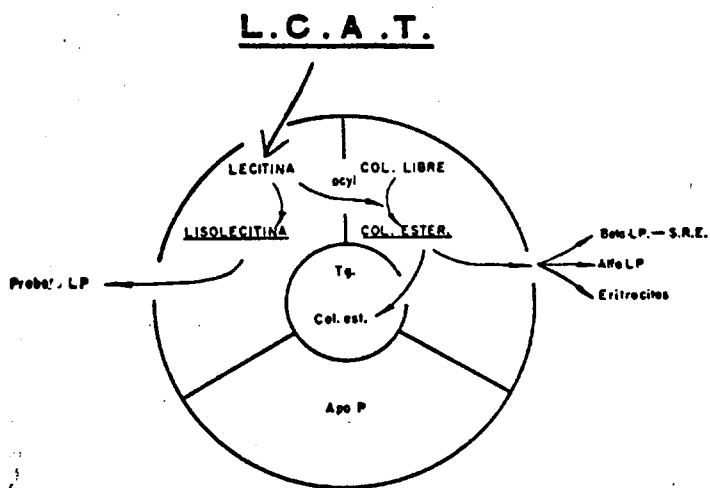


FIGURA 4 - ACCION DE LA L. C. A. T. SOBRE LA SECUENCIA DE PARTICULAS QUILOMICRONES - LIPOPROTEINAS DE DENSIDAD MUY BAJA.

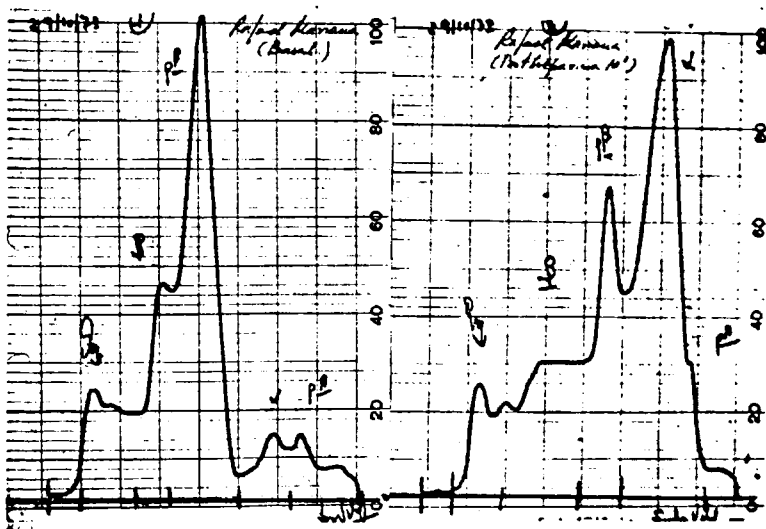


FIGURA 5 - ACTIVIDAD LIPOLITICA POSTHEPARINICA. ACCION DE TRANSLACION DE LIPOPROTEINAS DESDE PRE - BETA A BETA Y A ALFA - LIPO - PROTEINAS. HIPERLIPOPROTEINEMIA TIPO V. OBSERVACION PERSONAL.

Movilidad electroforética (papel o gel de agarosa)	Clase por densidad (ultracentrífuga preparativa)	Clase por flotación Unidades S_{20}^{w} (ultracentrífuga analítica)
Quilomicrones (quedan en el origen)	Quilomicrones < 0,95	> 400
Pre- β (α_2)	Lipoproteínas de densidad muy baja (LDMB) 0,95-1,006	20-400
β	Lipoproteínas de densidad baja (LDB) 1,006-1,063	0-20
α (α_1)	Lipoproteínas de densidad alta (LDA) 1,063-1,21	

(1) Una unidad S_{20}^{w} = 10^{-11} cm/seg/dina/g en una solución de cloruro sódico de densidad 1,06 g/cm³ (26° C).

FIGURA 1 - CLASIFICACIONES OPERATIVAS DE LAS LIPOPROTEINAS PLASMATICAS POR MOVILIDAD ELECTROFORETICA - DENSIDAD - FLOTACION.
(SEGUN RIFKIN B. CLINICA ENDOCRINOLOGICA. 1/1 1973).

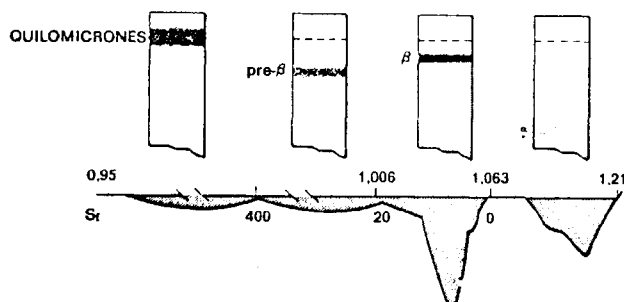


FIGURA 2 - REPRESENTACION ESQUEMATICA DE LA MOVILIDAD ELECTROFORETICA EN PAPEL Y DENSIDAD EN ULTRACENTRIFUGA PREPARATIVA.
(SEGUN FREDERICKSON, N. ENG. J. MED. 1967).

Terminología usada en esta revisión	Apoproteínas principales	Apoproteínas secundarias
Quilomicrones	Probablemente apoLP-ala, apoLP-glu, apoLP-ser	Probablemente apoproteína β , apoLP-gln y apoLP-gln II
Lipoproteínas de densidad muy baja (LDMB)	apoLP-ala, apoLP-glu, apoLP-ser, apoproteína β	?apoLP-gln I, apoLP-gln II y otras
Lipoproteínas de densidad baja (LDB)	β -apoproteína	ApoLP-ala, ApoLP-gln, apoLP-ser
Lipoproteínas de densidad alta (LDA)	apoLP-gln I, apoLP-gln II	apoLP-ala, apoLP-gln, apoLP-ser

✓ Electroforesis sobre papel.
✱ Electroforesis sobre bloque de almidón.

FIGURA 3 - APOPROTEINAS PRINCIPALES Y SECUNDARIAS DE CADA FRACCION LIPOPROTEICA.
(SEGUN GOTTO A. CLINICA ENDOCRINOLOGICA 1/1 1973).

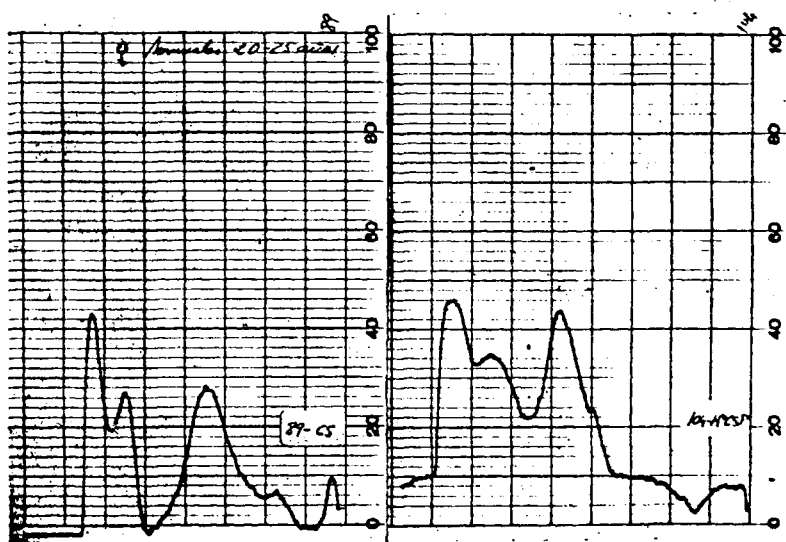


FIGURA 8 - ELECTROFORESIS DE LIPOPROTEINAS. CURVAS DE DENSITOMETRO - MUJERES NORMALES DE 20 a 25 AÑOS.

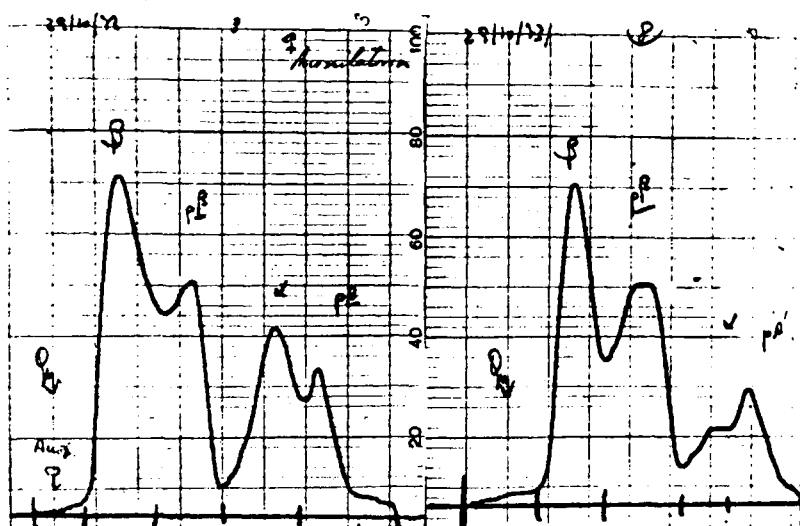


FIGURA 9 - ELECTROFORESIS DE LIPOPROTEINAS. CURVAS DE DENSITOMETRO MUJERES NORMALES BAJO ANOVULATARIOS.

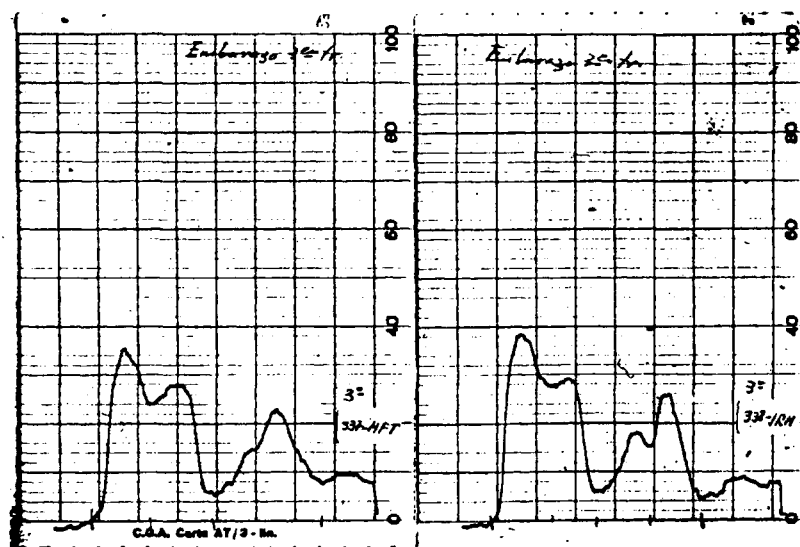


FIGURA 10 - ELECTROFORESIS DE LIPOPROTEINAS. CURVAS DE DENSITOMETRO EMBARAZADAS DEL TERCER TRIMESTRE.

BIBLIOGRAFIA

- (1) - CHAPMAN D.: Lípidos
Colec. Exedra Ed. Alhambra (1.973)
- (2) - KNITTLE J. L. HIRSCH J.: Effect of chain length -
on rates of uptake of free fatty acids during in
vitro incubations of rat adipose tissue.
J. Lipid Research 6:665 (1.965)
- (3) - CARLSON L. A. HALLERG D. MICHELI H.: Quantitative
studies on the lipolytic response of human subcu-
taneous and omental adipose tissue to noradrena-
line theophylline.
Acta Med. Scand. 185, 465 (1.969)
- (4) - SCHULLER A. G^a DE LA FUENTE A. JELAVIC D. SAN-
CHEZ G^a P. DA VILLA E. OTERO R. E. de SALAMANCA
R. VALDIVIESO L. POZUELO A.: Lípidos plasmáticos
en la obesidad exógena. Ponencia al Congreso de -
la Soc. Españ. de Medicina Interna de Santiago de
Compostela (1.970) Edic. Liade.
- (5) - COROMINAS A.: Bioquímica de los lípidos.
Lípidos y lipoproteínas vol. I 1-35 Edc. Cient. -
Med. (1.972).
- (6) - SCHULLER A. JELAVIC D.: Lípidos plasmáticos. Algu
nos aspectos clínicos y patológicos.
Editado por Nattermann. Zaragoza (1.968)
- (7) - COROMINAS A.: Contribución al estudio bioquímico
de los lípidos.
Edc. Instituto de Estudios Catalanes. Barcelona
(1.970).

- (8) - MICHALEC C.: Analysis of cholesteryl esters and triglycerides by thin-layer chromatography. Nature 193, 63 (1.962).
- (9) - DAVENPORT H. W.: Fisiología de la digestión y absorción intestinal de grasas. 204, 210 Editorial Interamericana 2ª Edc. México (1.968)
- (10) - DESNUELLE P.: Intestinal absorption of fats. Lipid Metabolism pag. 3 Edc. Florkin y Stolz. - Amsterdam (1.970)
- (11) - DI NELLA P. MENG H. PARK C.: Citado por Johnston J.: Recent developments in the mechanism of fat absorption. Advances in Lipid Research vol. I Ac Press (1.963)
- (12) - ANNEGERS J.: Función of pancreatic juice and bile in assimilation of dietary triglycerides. Arch. Intr. Med. 93:9 (1.954)
- (13) - HOFMANN A. F. BORGSTROM B.: Physico-chemical - - state of lipids in intestinal content during their digestion and absorption. Fed. Proc. 21:43 (1.962)
- (14) - ISSELBACHER K. J. SENIOR J. R.: The intestinal - absorption of carbohydrate and fat. Gastroenterology 46:287 (1.964)
- (15) - BORGSTROM B.: Studies on intestinal digestion and absorption in the human. J. Clin. Invest. 39:809 (1.960)

- (16) - PETERSON M.L.: On the reesterification of fatty acids during absorption of fat. Studies in patients with chyluria.
Gastroenterology 44:774 (1.963)
- (17) - LEES R. S. HATCH F. T.: Sharper separation of lipoproteins species by paper electrophoresis in albumin-containing buffer.
J. Lab. Clin. Med. 61:518 (1.963)
- (18) - FREDERICKSON D. S. LEVY P. I. LEES R. S.: Fat - transport in lipoproteins. An integrated mechanism and disorders.
N. Eng. J. Med. 276: 32-44 90-103, 148-156, 215-226, 273-281. (1.967)
- (19) - SHUMAKER N. V. ADAMS G. H.: Lipoproteins circulating.
Annual Rev. Biochem. 38:113 (1.969)
- (20) - RIFKIND B. M.: Lipoproteinas e hiperlipoproteinemias.
Clínica Endocrinológica vol. I/I edc. Salvat - - (1.973)
- (21) - GOTTO A. M.: Hiperlipoproteinemia tipo IV.
Clínica Endocrinológica vol. I/I edc. Salvat - - (1.973)
- (22) - BIERMAN E. L. STANDERS D. E.: Formation of secondary fat particles from limf chylomicron in the dog.
Amer. J. Physiol. 210:13 (1.966)

- (23) - WINDMUELLER H. G. HERBERT P.N. LEVY R. I.: Production of B-lipoprotein by intestine in the rat.
J. Biol. Chemist. 243:4837
- (24) - ZILVERSMIT D. B.: The composition and structure -
of lymph chylomicrons in dog, rat and man.
J. Clin. Invest. 44:1610 (1.965)
- (25) - LOSSOW W. J. LINDGREN P. T. WIZELA A. WOOD P. A.:
A study of type V hyperlipoproteinemic patient.
Clin. Chim. Acta 36:33 (1.962)
- (26) - LEVY R. I. LEES R. S. FREDERICKSON D.: The nature
of prebeta (very low density lipoprotein).
J. Clin Invest. 45:63 (1.966)
- (27) - BROWN W. V. LEVY R. I. FREDERICKSON D.: Studies
of the proteins in human plasma very low density
lipoproteins.
J. Biol. Chemist. 244:5687 (1.969)
- (28) - BROWN W. V. LEVY R. I. FREDERICKSON D.: Further
separation of the apoproteins of the human plasma
very low density lipoproteins.
Biochim. Biophys. Acta 200:537 (1.970)

- (29) - SHORE B. SHORE V.: Isolation and characterization of polipeptides of human serum lipoproteins. Biochemistry 8:4510 (1.969)
- (30) - GUSTAFSON A. ALAUPOVIC P. FURMAN R. H.: Studies of the composition and structure of serum lipoproteins isolation, purification and characterization of very low density lipoprotein of human serum. Biochemistry 4:596 (1.965)
- (31) - NICHOLS A. V. SLISOWER E. H. LINDGREN P. T. ADAMSON G. L. COGGIOLA E. L.: Analysis of changes in ultracentrifugal lipoprotein profiles following heparin and ethyl-p-chlorophenoxy-isobutyrate - administration. Clin. Chim. Acta 20:277 (1968).
- (32) - BILHEIMER D. W. EISEMBERG S. LEVY R.I.: The metabolism of very low density lipoproteins. I preliminary in vitro observations. Biochim. Biophys. Acta 260:212 (1.972)
- (33) - PERMANYER MACIA J. J.: Lipoproteinas y dislipoproteinemias. Lípidos y lipoproteinas vol. I Edc. Cientificomédica (1.972)

- (34) - RANDLE P. J. GARLAND P. HALES C. NEWSHOLME.: The glucose fatty acid cycle.
Lancet 1:785 (1.963)
- (35) - SHAPIRO R. J.: Regulation of lipid metabolism.
J. Med. Scien. 1:1244-1248 (1.965)
- (36) - HAVEL R. J.: Turnover rate and oxidation of free fatty acid of blood plasma in human during exercise. Studies during continuous infusion of palmitate 1-C-14.
J. Clin. Invest. 42:1050 (1.963)
- (37) - BUTCHER R. W. BLAIR C. E. SUTHERLAND E. W.: Effects of lipolytic and antilipolytic substances on adenosin 3,5 monophosphate levels in isolated fat cells.
J. Biol. Chem. 243:1705 (1.968)
- (38) - CARLSON L. A. HALLBERG D. MICHELL H.: Quantitative studies on the lipolytic response of human subcutaneous and omental adipose tissue to noradrenaline and theophylline.
Acta. Med. Scand. 185:465 (1.969)
- (39) - BJORNTRUP P.: The fatty acid release and lipolysis of human subcutaneous adipose tissue in vitro.
Metabolism 13:1318 (1.964)

- (40) - BJORN TORP P. MARTINSSON A.: The composition of -
human subcutaneous adipose tissue in relation to
its morphology.
Acta. Med. Scand. 176 supp. 4 (1.966)
- (41) - SCHULLAR A. JELAVIC D. VALDIVIESO L. BETANCOR P.
VILA E.: Lípidos lipoproteínas y cromatografía en
capa fina de grasas neutras en 1.350 individuos -
de la región centro de España. (en prensa)
- (42) - Manual Merk de Técnicas de Laboratorio.
Editado por Lab. Merk (1.972)
- (43) - COROMINAS A. PASCUAL MOSTAZA C.: Interés de la -
cromatografía en capa fina en el estudio de los
lípidos humorales.
Comunicación al Congreso de la Soc. Españ. de Medi-
cina Interna. Santiago de Compostela (1.970)
- (44) - COROMINAS A.: Separación de lípidos mediante cro-
matografía en capa fina.
Lípidos y lipoproteínas. vol. I:61 Cient. Médica
(1.972)
- (45) - CORAMINAS A.: Aplicación de la cromatografía en
capa fina.
Lípidos y lipoproteínas. vol. I:83 Cient. Médica
(1.972)

- (46) - POSTMA T. STROES J.: Lipids screening in clinical chemistry.
Clin. Chim. Acta. 22:569 (1.968)
- (47) - DUNN E. T.: A simple and precise colorimetric method for total serum lipid based on the sulfophosphovanillin reaction.
Nat. Meet. Am. Assoc. Clin. Chem. 21 sep. (1.959)
- (48) - POSTMA T. STROES J.: Lipids screening in clinical chemistry.
Clin. Chim. Acta. 22:569 (1.968)
- (49) - GOODMAN D. S.: Cholesterol ester metabolism.
Phyiol. Rev. 45:747 (1.965)
- (50) - ROMERO M. D. IZQUIERDO J.M.: Triglicéridos en sangre. Evaluación del método de Laurell.
Rev. Diag. Biol 22:349 (1.973)
- (51) - ZILVERSMIT D. B. VAN HANDEL S.: Micromethod for the direct determination of serum triglycerides.
J. Lab. Clin. Med. 50:152 (1.957)
- (52) - CHARLSON L. A. WADSTUM L.B.: Determination of glycerides in blood serum.
Clin. Chim. Acta. 4:197 (1.959)

- (53) - PASCUAL MOSTAZA C. COROMINAS A.: Glicéridos del suero. I metodos de valoración.
Lípidos y lipoproteinas vol. II: 37 Científico Médica (1.972)
- (54) - FLETCHER M. S.: A colorimetric method for estimating serum triglycerides.
Clin. Chem. Acta. 22:393 (1.968)
- (55) - ZILVERSMIL D. B. DAVID A. K.: Lab. Clin. Med. 35:155 (1.950).
Citado por Da Vila E. (56)
- (56) - DA VILA E.: Determinación de fosfolípidos.
Arch. Medicina analítica 21, 10 (1.970) Buenos Aires.
- (57) - FAURE.: Les lipides techniques de laboratoire.
J. Leiseleur Tom. I. Pas. I. edc. Mason (1.963)
- (58) - TORRENS PONS J.: Eléctroforesis de lipoproteinas.
Métodos de separación ATOM.
Lípidos y lipoproteinas. vol. II:77 Científico Médica (1.972)

- (59) - FREDERICKSON M. D. LEVI R. LEES R.: Fat transport
in lipoproteins. An integrated approach to mechanism and disorders.
N. Engl. J. Med. 32:44 (1.967)
- (60) - HATCH F. T. LEES R. S.: Practical methods for plasma lipoprotein analysis.
Advan. Lipid Resear. vol. 6:1 (1.968)
- (61) - Manual ATAIO Compucorp 445 Statistician (1.972)
- (62) - MAILAND D.: Estadística Médica.
Ed. Interamericana 2ª Edición México (1.966)
- (63) - VIEDMA J. A.: Exposición intuitiva y problemas resueltos de métodos estadísticos.
Edc. del Castillo 1ª Edición Madrid (1.972)
- (64) - Documenta Geygy. Tablas Científicas 147-200
Edc. Lab. Geygy 6ª Edición (1.965)
- (65) - LUND C. J. DONOVAN J. C.: Blood volume during pregnancy significance of plasma and red cell volumes.
Am. J. Obst. Gynec. 90:1315 (1.967)

- (66) - CHESLEY L. C.: Plasma and red cell volume during pregnancy.
Am. J. Obst. Gynec. 112:440 (1.965)
- (67) - PRITCHARD J. A.: Changes in blood volume during pregnancy and delivery.
Anesthesiology 26:393 (1.965)
- (68) - KWITEROVICH P. MARGOLIS S.: Hiperlipoproteinemia tipo V.
Clínica Endocrinológica. vol. 1/1. edc. Salvat
(1.973)
- (69) - WEINDLING H. HENRY J. B.: Laboratory test results altered by "the pill".
JAMA 229:1762 (1.974)
- (70) - NIKKILA E. A.: Control of plasma and liver tri-glyceride response to carbohydrates, fats and - caloric intake.
Metabolism. 19:1 (1.969)
- (71) - LEVY R. I. GLUECK C. J.: Hypertriglyceridemia, diabetes mellitus and coronary vessel disease.
Arch. Int. Med. 123:220 (1.969)

- (72) - NESTEL P. J.: Carbohydrate-induced hypertriglyceridemia and glucose utilization in ischemic heart disease.
Metabolism 15:787 (1.966)
- (73) - JONES D. P. ARKY P. A.: Effect of insulin on triglyceride and free fatty acid metabolism in man.
Metabolism 14: 1287-1293 (1.965)
- (74) - NICHOLD S. V. SMITH L.: Effect of very low density lipoproteins on lipid transfer in incubated serum.
J. Lipid Research 6:206 (1.965)
- (75) - FREDERICKSON D. S. ONO K. DAVIS L. L.: Lipolytic activity of postheparin plasma in hypertriglyceridemia.
J. Lipid Research 4: 29-33 (1.963)
- (76) - PAVIAN E. STORK A. KUCEROVA L. SPONAROVA I.: Plasma levels of free fatty acids, lipoprotein lipase and postheparin esterase in pregnancy.
Am. J. Obst. Gynaec. 100 904 (1.968)
- (77) - CARMENA R.: Estudio de lípidos en población de la región de Levante. Comunicación Al Congreso sobre el valor biológico del aceite de oliva.
Málaga mayo 1.975

- (78) - CARLSON L. A. LINDSTEDT S.: The stockholm prospective study. The initial values for plasma lipids.
Acta. M. Scand. Supp. 493-504 (1.969)
- (79) - FREDERICKSON D. S. LEVY R. LEES R.: Fat transport in lipoproteins. An integrated approach to mechanism and disorders (continued).
N. England J. Med. 276 148 (1.967)
- (80) - LEREN P. HAABREKKE O.: Blood lipids in normal.
Acta. Med. Scand. 189 501-504 (1.971)
- (81) - LEREN P. HAABREKKE O.: The lipids pattern in normals and atherosclerosis.
Acta Med. Scand. 189 495-500 (1.971)
- (82) - HEIBERG A. GRIEG A.: Serum lipid and lipoprotein concentrations in norwegian population sample.
Acta Med. Scand 196:155 (1.974)
- (83) - LEWIS L. A. OLNSTED F. PAG I. LAWRY E. Y. MANN G. V. STARE F. J. HANIG M. LAUPFER M. A. MOORE F. F.: Serum lipids levels in normal persons findings of a cooperative study of lipoproteins and atherosclerosis.
Circulation 16:227 (1.957)

- (84) - KEYS A. MICKELSON O. MILLER E. HAYES E. R. TODD
B. L.: The concentration of cholesterol in de -
blood serum of normal man and its relation to age.
J. Clin. Invest. 29:1347 (1.950)
- (85) - ADLERSBERG D. SCHAEFER L. E. STEINBERG A. G. WAMG
C. I.: Age, sex, serum lipids and coronary athe-
rosclerosis.
JAMA 162:619 (1.956)
- (86) - KEYS A. PIDANZA F. SCARDI V. BERGAMI G. KEYS M. A.
DI LORENZO.: Studies on resum choresterol and -
other characteristics of clinically healthy men
in Naples.
Arch. Int. Med. 93:328 (1.954)
- (87) - KEYS A. VIVANDO F. RODRIGUEZ M. KEYS M. A. MENDO-
ZA C.: Studies on diet body fatness and serum -
cholesterin in Madrid Spain.
Metabolism 3:195 (1.954)
- (88) - SPERRY W. M. WEBB M.: The effect of increasing age
on serum cholesterol concentration.
J. Biol. Chem. 187:107 (1.950)

(89) - MAN E. B. PETERS J. P.: Variations of serum lipids
with age.

J. Lab. Clin. Med. 41:738 (1.953)

(90) - JOSEPHON B. DAHLBRRG G.: Variations in the cell
content and chemical composition of the human -
blood due to age sex and seson.

Scand. J. Clin. Lab. Invest. 4:216 (1.952)

(91) - SCHAEFER L. E.: Serum cholesterol triglyceride
distribution in a normal New York City population.

Am. J. Med. 36:262 (1.964)

(92) - FELDMAN E. B. BENKEL P. NAYAC R.V.: Physiologic
factors influencing circulating triglyceride con-
centration in women

J. Lab. Clin. Med. 62:437 (1.963)

(93) - HAYES D. NEILL D. W.: Serum cholesterol and tri-
glycerides in ischemic heart disease.

Clin. Sci. 26:185 (1.964)

(94) - HOLLOSZY J. O. SKINNER J. S. TORO G. CURETON K.:
Effect of a six month program of durance exercise
on the serum.

Am. J. Cardiol. 14:753 (1.964)

- (95) - COHEN H. GOLDBERG C.: Effect of physycak exercise
on alimentary lipemia.
Brit. Med. J. 2:509 (1.960)
- (96) - ALBRINK M. J. MEIGHT J. W. GRANOFF M. A.: Weight
gain and serum triglycerides in normal men.
New. Engl. J. Med. 266:484 (1.962)
- (97) - WASLER S. H. CRAIG L.: Lipid cholesterol and tri-
glyceride levels in obese woman.
Am. J. Clin. Nutric. 14:128 (1.964)
- (98) - WAGENER H. LANG D. PROSCH B.: Dünschichtchroma-
tographische untersuchungen uber die Phosphatide
des Blutserun Gerunder und arteriosklerosekrauer.
Z - Ger - Exp. Med. 138 425 (1.964)
- (99) - CHALVARDJIAN A.: Agarore-starch gel electrophore-
sis of rat serum lipoproteins.
J. Lipid Research. 12:265 (1.971)
- (100) - HEIBERG A.: A comparative study of diferent elec-
trophoretic techniques for clasification of here-
ditary hyperlipoproteinemia.
Clin. Genet. 4 450 (1.973)

- (101) - HEIBERG A. GRIEG A.: Serum lipid and lipoprotein concentrations in norwegian population sample.
Acta Med. Scand. 196:155 (1.974)
- (102) - EWING A. FREEMAN N. LINDGREN P.: The analysis -
of human serum lipoproteins distribution.
Advances Lipid Research vol. 3 Academic Press
New York (1.965)
- (103) - SCHULLER A.: Hiperlipoproteinemias. Avances en
medicina interna, vol. I Edc. Noticias Médicas
(1.974)
- (104) - BERKOWITZ : Tratamiento del paciente hiperlipémi-
co.
Clin. Med. Nort. Amer. 881-892 (1.973)
- (105) - HARTMAN G. WERNER M.: Valores normales de lípidos
séricos, influjos fisiológicos y métodos de deter-
minación.
Hiperlipemias edc. Científico Médica pag. 37 -
(1.972)
- (106) - BRICKER L.: Enfoque clínico de las hiperlipidemias.
Clin. Med. Nort. Amer. 403-419 (1.971)

- (107) - KNO P.: Hiperlipemia y arteriopatía coronaria. -
Principios del tratamiento dietético y farmacológico.
Clin. Med. Nort. Amer. 315-362 (1.973)
- (108) - JONES R.: Las hiperlipoproteínemias. Diagnóstico
y tratamiento.
Clin. Med. Nort. Amer. 47-61 (1.973)
- (109) - WILLIAMS R.: Tratado de endocrinología.
Editorial Salvat. 3ª edc. (1.973)
- (110) - HAYES A.: JOHANSON A.: Excretion of follicle -
stimulating hormone (FSH) and luteinizing (LH) in
urine by pubertal girls.
Pediatr. Res. 6:18 (1.972)
- (111) - JENER M. R. KELCH R.P. KAPLAN S. L. GRUNBACH M. M.:
Hormonal changes in puberty. Plasma estradiol, LH
and FSH in prepubertal children, pubertal females
and precocious puberty premature thelarche hypo-
gonadism and in a child with a feminizing ovarian
tumor.
J. Clin. Endocrinol. 34:521 (1.972)
- (112) - SIZONENKO P.C.: Evolution des concentrations - -
sanguines des hormones luteinisante (LH) et folli

culostimulante (FSH) chez la fille de la naissance
a la puberte.

Extraits des XXV Assises Francais de Gynecologie
pos. 45 (1.971)

- (113) - SAXENA B. DENURA H. CANDY H. PETERSON P.: Radicin
munoassay of human follicle stimulatting hormone
in plasma.
J. Clin. Endocrinol. 28:519 (1.968)

- (114) - WIDHOLM R. KANTERO L. AXELSON E. JOHANSSON E. -
WIDE L.: Endocrine changes before and after the
menarche.
Acta Obst. Gynec. Scand. 53:197 (1.974)

- (115) - LEE P. MIDGLEY A. JAFFE R.: Regulations of human
gonadotropins. Serón follicle stimutating and lu-
teinizing hormone determination in children.
Organum 31:248 (1.970)

- (116) - BOYAR R. ROSENFELD S. KAPEN S. FINKELSTEIN J. -
ROFFWARG H. WEITZMAN E. HELLMAN L.: Simultaneous
augmeetd secretion of luteinizing hormone and -
testosterone during sleep.
J. Clin. Invest. 54:609 (1.974)

- (117) - DE ALVAREZ R. DONALD F. GAISER F. SIMKINS D. -
SMITH E. BRATVOLD G.: Serial studies of serum -
lipids in normal human pregnancy.
Am. J. Obst. Gynec. 77:743 (1.959)
- (118) - SVANBERG A. VICROT O.: Plasma lipids fractions
including individual phospholipids at various -
stages of pregnancy.
Acta Med. Scand. 178:615 (1.965)
- (119) - BARAZIA G. SAIANI A. MALANDRA C. LANZA A. MARTINI
P. F. CATTANEO C.: El quadro lipidico nel corso
della gravidanza,
Minerva Ginecologica 22:591 (1.970)
- (120) - JOHNSON P.: Studies in cholestasis of pregnancy.
Acta Obst. Gynec. Scand. Supp. 27 (1.973)
- (121) - CRANER K. AURELL M. PEHRSON S.: Serum lipids and
lipoproteins during pregnancy.
Clin. Chim. Acta 10:470 (1.964)
- (122) - KONTTINEN A. PYORALA T. CARPEN E.: Serum lipids
pattern in normal pregnancy and preeclampsia.
J. Obst. Gynec. Brit. Cwlth. 71:453 (1.964)

(123) - COMPANY R. COROMINAS A.: Diferencias lipídicas y lipoprotéicas entre sangre materna y cordón umbilical.
"Lípidos y lipoproteínas" vol. I edc. Ciencia - Médica (1.972)

(124) - MENG H. McGANITY W.: Effects of pregnancy on - - heparin induced lipemia clearing factor and serum lipids.
Fed. Proc. 17:110 (1.958)

(125) - GUYTON : Tratado de fisiología médica.
Edt. Interamericana 4ª edc. (Méjico 1.974)

(126) - BOTELLA J.: Endocrinología de la mujer.
Edt. Científico-Médica 3ª edc. Madrid (1.961)

(127) - LINDBERG B. S. JOHANSSON E. D. NILSSON B. A.: - Plasma levels of nonconjugated oestrone, oestradiol 17B and oestriol during uncomplicated human pregnancy.
Acta Obst. Gynec. Scand. Supp. 32:21 (1.974)

(128) - OKADA D. TULCHINSKI D. ROSS J.W. HOBEL C.: Plasma estrone, estradiol estriol, progesterone and - cortisol in normal labor.
Am. J. Obst. Gynec. 119:502 (1.974)

- (129) - DRAZANZIC A. STAVLENIC A.: Free fatty acids determinations in normal and abnormal pregnancies.
Am. J. Obst. Gynec. 109:666 (1.971)
- (130) - KNOPP R. SAUDEK C. ARKY R. O'SULLIVAN J.: Two - phases of adipose tissue metabolism in pregnancy.
Maternal adaptation for fetal growth.
Endocrin. 92:984 (1.973)
- (131) - NIELSEN F. JACOBSEN B. ROLSCHAM J.: Pregnancy - complicated by extreme hyperlipemia and foam-cell accumulation in placenta.
Acta Obst. Gynec. Scandi. 52:83 (1.973)
- (132) - HARO L. A. HONSON M. JUERGENSEN J.: Acute deep vein thrombosis associated with pregnancy.
Obst. Gynec. 28:583 (1.966)
- (133) - SIEGEL D.: Pregnancy the puerperium and the - - steroid contraceptive.
Milbank Med. Fund. Supp. 2 (1.972)
- (134) - PAVIAN E. STORK A. KOBILKOVA J. SPONAROVA J.: The activity of the lipoproteinlipase and estrogens.
Enzymologia Biologica et Clinica 8:451 (1.967)

- (135) - ENGELBERG H. GLASS T.: Influence of physiologic doses of sex steroid hormones on serum lipids -- and lipoproteins in humans.
Metabolism 4:298 (1.955)
- (136) - GLUECK C. LEVY R. FREDERICKSON D.: Norethindrone acetate postheparin lipolytic activity and plasma triglycerides in familial types I, III, IV and - hiperlipoproteinemia.
Annals Int. Med. 75:345 (1.971)
- (137) - GLUECK CH. FALLAT R.: Gonadal hormones and triglycerides.
Proceeding of R. Soc. Med. 4:667 (1.974)
- (138) - GLUECK CH. SCHEEL D. FISHBACK J. STEINER P.: --
Progestogens anabolic androgenic compounds estrogen effects on triglycerides and postheparin - lipolytic enzymes.
Lipids 7:110 (1.972)
- (139) - HAZZARD W. SPIGER M. BAGDAD J. BIERMAN.: Studies on the mechanism of increased plasma triglycerides levels induced by oral contraceptives.
New. Eng. J. Med. 280:471 (1.969)

- (140) - TURIN G. MENAJE J.: Etude du metabolisme des lipi
des circulants sous oestro-progestatife.
Semaine des Hopitaux 49:2833 (1.973)
- (141) - MITZNEGG P. ESTLER C. SCHUBERT E.: Effect of es-
tadiol on lipolysis and adenosine 3'5' monophosph
te accumulation in isolated rat adipocytes.
Biochen. Pharmacol. 23:2337 (1.974)
- (142) - KEKKIM M. NIKKILA E.: Plasma triglyceride turnove
during use of oral contraceptive.
Metabolism 20:878 (1.971)
- (143) - GRETEN H. LEVY R. FREDERICKSON D.: Evidence for
separate monoglyceride hydroxilasa and triglyce-
ridelipasa in postheparin human plasma.
J. Lipid Research 10:326 (1.969)
- (144) - ROBINSON D.: The clearing factor lipase its actio
in the transport of fatty acids between the blood
and the tissue.
Advance in lipid Research vol. I (1.963)
Academie Press. New York.